

Les fiches de transparence: une mise à jour

Sevrage tabagique
Migraine
Ostéoporose
ACV: prévention secondaire
Zona et douleurs neuropathiques
Goutte
Troubles gastriques
Obésité

Sevrage tabagique

- Chez les patients motivés pour le sevrage tabagique, il n'est pas utile de déjà diminuer progressivement la consommation de cigarettes avant la date prévue de sevrage.

- Le signal de problèmes neuropsychiatriques graves suite à l'usage de varénicline ou de bupropione dans le sevrage tabagique n'est pas confirmé dans une étude à grande échelle récente.

- Une RCT menée auprès de 697 patients a constaté que, chez les patients motivés pour le sevrage tabagique, il n'est pas utile de commencer déjà à réduire progressivement la consommation de cigarettes avant la date prévue de sevrage. Les patients des deux groupes ont bénéficié, dès 2 semaines avant la date prévue de sevrage, d'un traitement de substitution nicotinique (TSN) et d'un soutien psychologique. Chez les patients qui avaient déjà commencé à réduire progressivement leur consommation de cigarettes avant la date prévue de sevrage, le pourcentage de réussite de sevrage tabagique après 6 mois était moins élevé que chez les patients qui avaient continué de fumer jusqu'à la date prévue de sevrage (16% versus 22%).¹⁻⁴

RCT menée en première ligne chez 697 fumeurs (> 15 cigarettes/jour) motivés pour arrêter de fumer. Les deux groupes ont reçu, 2 semaines avant la date prévue de sevrage, des patchs à la nicotine, associés à un soutien psychologique. Dans un des deux groupes, il était conseillé aux patients d'essayer, pendant ces 2 semaines, de réduire progressivement de 75% le nombre de cigarettes, en association si nécessaire avec un traitement de substitution nicotinique (TSN) à courte durée d'action (gomme à mâcher, spray). Dans l'autre groupe, les patients ne recevaient pas le conseil de réduire leur consommation de cigarettes avant la date prévue de sevrage. Un mois après la date de sevrage, 39% des patients du groupe « réduction progressive » étaient encore entièrement abstinents, versus 49% dans le groupe ayant arrêté de manière brutale, après 6 mois respectivement 16% et 22%. Des patients présentant un problème d'alcool ou sous traitement psychiatrique étaient également inclus. Concernant cette étude, il faut signaler que l'utilisation de patchs à la nicotine « en préparation » d'un sevrage tabagique ne constitue pas une prise en charge classique. Les auteurs et les commentateurs soulignent qu'une bonne évaluation du degré de motivation est fortement déterminante pour le choix de la stratégie à suivre.

- Le signal de problèmes neuropsychiatriques sévères, tels que dépression et pensées suicidaires suite à l'usage de varénicline ou de bupropione dans le sevrage tabagique,

n'est pas confirmé dans l'étude EAGLES, une RCT récente, menée à grande échelle et spécialement conçue à cet effet. Ceci vaut aussi bien pour les personnes ayant des antécédents ou présentant un trouble psychiatrique (> 4.000 patients) que pour les personnes sans de tels antécédents (> 4.000 patients). Le sevrage tabagique en soi provoquait toutefois nettement plus de morbidité psychiatrique (anxiété, troubles du sommeil, pensées suicidaires) chez les patients ayant des antécédents ou présentant un trouble psychiatrique. L'étude est limitée par le fait que les patients ayant des antécédents de toxicomanie étaient exclus.⁵⁻⁸

L'étude EAGLES est une RCT en double aveugle ayant inclus 8.144 fumeurs motivés, avec ou sans antécédents de trouble psychiatrique, randomisés en 4 groupes : patch à la nicotine de 21 mg par jour, varénicline à 1 mg 2 x par jour, bupropione à 150 mg 2 x par jour ou un placebo. Cette étude a été effectuée à la demande de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et de l'Agence européenne des médicaments (EMA) afin de clarifier le profil d'innocuité de ces médicaments visant à faciliter le sevrage tabagique. 4.028 patients ne présentaient pas de troubles psychiatriques. 4.116 patients étaient inclus dans la cohorte psychiatrique lorsqu'ils répondaient aux critères diagnostiques du DSM IV-TR concernant les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles psychotiques ou les troubles de la personnalité (*borderline*). Les patients psychiatriques devaient être cliniquement stables avant l'inclusion. Les patients présentant un risque élevé de suicide ou d'automutilation, ou ayant des problèmes d'alcool ou de drogue, étaient exclus, ce qui constitue certainement une limite de cette étude. L'étude comportait une phase de traitement de 12 semaines, suivie d'une période de 12 semaines sans traitement. L'apparition d'effets indésirables neuropsychiatriques était un critère d'évaluation primaire et était recherchée systématiquement. L'incidence globale des effets indésirables neuropsychiatriques (cohorte psychiatrique et non psychiatrique) était comparable dans les quatre groupes : varénicline 4,0 %, bupropione 4,5 %, patch de nicotine 3,9 % et placebo 3,7 % (pas de différences statistiquement significatives). L'analyse des résultats se rapportant uniquement aux patients psychiatriques ne révèle pas de différences en termes d'effets indésirables neuropsychiatriques entre les différents traitements ou par rapport au placebo. On a toutefois constaté davantage d'effets indésirables neuropsychiatriques dans la cohorte psychiatrique (5,8 %) que dans la cohorte non psychiatrique (2,1 %).

Migraine

Ni l'amitriptyline ni le topiramate ne sont apparus plus efficaces que le placebo chez les enfants et les adolescents migraineux, mais ils entraînent plus d'effets indésirables.

- La migraine est fréquente chez les enfants et les adolescents. Dans la Fiche de transparence, le manque d'études avait déjà été signalé, en particulier en ce qui concerne le traitement prophylactique. Une RCT a comparé l'amitriptyline et le topiramate avec un placebo chez plus de 300 enfants et adolescents. L'étude a été arrêtée

prématurément après 24 semaines étant donné que ni le topiramate ni l'amitriptyline ne sont apparus supérieurs au placebo, et que les médicaments étaient associés à un risque significativement accru d'effets indésirables par rapport au placebo. Le fait que plus de 60 % des personnes dans le groupe placebo présentaient la réponse souhaitée, montre encore une fois l'importance majeure d'études menées en aveugle et contrôlées par placebo, en particulier dans les syndromes douloureux.⁹⁻¹⁰

RCT ayant évalué 328 enfants et adolescents qui ont reçu dans un ratio de 2:2:1, soit de l'amitriptyline (1 mg/kg) soit du topiramate (2 mg/kg) soit un placebo. Les participants ont été recrutés à partir de centres spécialisés; l'âge moyen était de 14 ans (8-17 ans) et le score de PedMIDAS moyen était de 41, c.-à-d. une migraine (modérément) sévère, mesurée sur une échelle d'évaluation standard des migraines chez les enfants et les adolescents.

Le critère d'évaluation était une diminution de 50 % du nombre de jours avec céphalées pendant le premier mois de traitement, par rapport au mois précédant le début du traitement. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'impact des céphalées, le nombre de jours avec céphalées, le taux d'abandon et les effets indésirables graves.

L'analyse intérimaire après 24 semaines portait sur 328 patients. Chez 61 % des patients dans le groupe placebo, le nombre de jours avec céphalées avait diminué de 50 %, versus 52 % dans le groupe traité par l'amitriptyline et 55 % dans le groupe traité par le topiramate (aucune comparaison ne donnant une différence statistiquement significative). Il n'y avait pas non plus de différences en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires. Les effets indésirables étaient toutefois statistiquement significativement plus fréquents avec les médicaments. Dans le groupe traité par l'amitriptyline, de la fatigue (30 % versus 14 % avec le placebo) et une sécheresse de la bouche (25 % versus 12 %) ont été plus fréquemment rapportés. Dans le groupe traité par le topiramate, on rapportait davantage de paresthésies (31 % versus 8 %) et de perte de poids (8 % versus 0 %). Des troubles de l'humeur ont également été rapportés chez 3 patients dans le groupe traité par l'amitriptyline et un cas de tentative de suicide a été rapporté dans le groupe traité par le topiramate. L'étude a donc été arrêtée prématurément après 24 semaines étant donné qu'aucune supériorité n'a pu être démontrée par rapport au placebo, tandis que les effets indésirables étaient plus fréquents.

Ostéoporose

- Dans une synthèse méthodique récente rigoureuse, les suppléments de calcium n'ont pas entraîné d'augmentation du risque cardio-vasculaire.

- Les bisphosphonates offrent une protection contre les fractures vertébrales chez les patients présentant une ostéoporose induite par des corticostéroïdes, mais pas ou que très peu contre les fractures non vertébrales.

- Dans une *revue systématique* de 4 RCT et 27 études de cohorte, de méthodologie rigoureuse, aucune augmentation du risque cardio-vasculaire n'a été observée après la prise de suppléments de calcium (éventuellement en association avec de la vitamine D). Un tel risque avait été suggéré dans plusieurs méta-analyses.¹¹⁻¹³

Cette *revue systématique* et méta-analyse ont été menées à la demande de la *National Osteoporosis Society* américaine et

de l'*American Society of Preventive Cardiology*, pour mettre à jour les données d'un rapport antérieur de l'AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), afin d'évaluer les résultats contradictoires et de publier une directive à ce sujet.

Quatre RCT et 27 études de cohorte et études cas-témoins ont été incluses. Les études concernaient soit des suppléments de calcium soit du calcium d'origine alimentaire. Dans certaines études, le calcium était administré en association à de la vitamine D, d'autres études évaluaient seulement le calcium. Aucune relation significative n'a été retrouvée dans les RCT entre la prise de calcium (avec ou sans vitamine D) et la mortalité ou morbidité cardio-vasculaire. Dans les études de cohorte, une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire a toutefois parfois été observée avec le calcium, mais il n'y avait pas de corrélation avec la dose de calcium; en ce qui concerne les AVC et la mortalité due aux AVC, la relation avec la dose de calcium était encore moins claire : on a parfois observé avec des doses élevées de calcium, une tendance à une diminution des AVC.

Les auteurs concluent qu'il y a pas d'arguments en faveur d'un lien entre la prise de calcium aux doses de calcium classiquement utilisées (max. 2 – 2,5 g par jour d'origine alimentaire + suppléments) et des problèmes cardio-vasculaires. La *National Osteoporosis Society* américaine et l'*American Society of Preventive Cardiology* ont publié une directive révisée avec ce message rassurant.

- La place des bisphosphonates dans l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes a fait l'objet d'une *Cochrane Review*. Un effet protecteur a été constaté contre les fractures vertébrales mais peu ou pas contre les fractures non vertébrales. Peu d'effets indésirables ont été rapportés.¹⁴⁻¹⁵

27 RCT ayant inclus 3.075 adultes traités par au moins 5 mg de prednisolone par jour; les groupes traités recevaient des bisphosphonates (avec ou sans calcium et/ou vitamine D); les groupes-témoins recevaient seulement du calcium et/ou de la vitamine D.

- Le nombre de fractures vertébrales chez les patients recevant des bisphosphonates a diminué de 43 % (Risk Ratio de 0,57; IC à 95 % 0,35 à 0,91). Cela correspond à 1 fracture vertébrale évitée lorsque 31 patients étaient traités pendant 12 à 24 mois avec un bisphosphonate. Ces données sont bien étayées.

- En ce qui concerne les fractures non vertébrales, aucun bénéfice significatif n'a été constaté (4,2 % versus 5,5 % chez les témoins): ceci est moins bien étayé en raison du risque de biais dans ces études.

- Aucune différence n'a été constatée concernant les effets indésirables (effets indésirables graves : 1,47 % versus 1,62 % chez les témoins). Il n'y a pas eu d'abandon en raison d'effets indésirables. Ici aussi, les données sont faiblement étayées.

AVC: prévention secondaire

- Après un AIT ou un AVC mineur, le ticagrélor n'est pas apparu supérieur à l'acide acétylsalicylique (AAS) en termes de protection contre un nouvel AVC, un infarctus ou le décès après 3 mois.

- L'effet protecteur de l'acide acétylsalicylique en prévention d'une récurrence d'AVC ischémique est plus grand que prévu dans les premières semaines. Par contre, l'effet de l'AAS après 12 semaines est plus faible que prévu et, l'association AAS + dipirydamole a ici une place à plus long terme.

- Il ressort d'une RCT ayant inclus plus de 13.000 patients ayant eu un AIT ou un AVC mineur, que le ticagrélor (180 mg par jour) ne confère pas une meilleure protection, après 3 mois, que l'acide acétylsalicylique (100 mg par jour), contre un nouvel AVC, un infarctus ou le décès.¹⁶

Dans une RCT, 13.199 patients présentant un AIT ou un AVC mineur ont reçu dans les 24 heures du ticagrélor (180 mg par jour) ou de l'acide acétylsalicylique (100 mg par jour après une dose de charge de 300 mg). L'âge moyen était de 65,8 ans, > 70 % présentaient une hypertension, > 1/3 une hyperlipidémie et ¼ un diabète. Le critère d'évaluation primaire (AVC, infarctus du myocarde ou décès) a été atteint chez 6,7% versus 7,5 % des patients (HR 0,89; IC à 95 % 0,78 à 1,01); l'analyse séparée de ces critères d'évaluation n'a pas non plus révélé de différences significatives.

- Une étude a regroupé les données individuelles des patients de toutes les RCT ayant comparé l'acide acétylsalicylique (AAS) avec un groupe-témoin après la survenue d'un AIT ou d'un AVC mineur (157.778 patients provenant de 12 RCT). Les analyses ont été faites après différents intervalles de temps : après les premières 6 semaines, entre les semaines 6 et 12, et au-delà de 12 semaines.

- Durant les 6 premières semaines, l'AAS offre clairement une protection contre une récurrence AVC ischémique, avec une diminution allant jusqu'à 60%. Le bénéfice en ce qui concerne l'AVC invalidant, l'AVC fatal et l'infarctus du myocarde était également clair pendant les 6 premières semaines. Le bénéfice était le plus net chez les patients traités après un AIT ou un AVC peu sévère.
- Entre 6 et 12 semaines, le bénéfice était plus limité (diminution de 40% des AVC ischémiques).
- Après 12 semaines, on n'observait plus aucun bénéfice.

L'association d'AAS + dipyridamole n'est pas apparue supérieure à une monothérapie par l'AAS dans les 12 premières semaines, mais dans la période qui a suivi, elle a toutefois entraîné une augmentation de la protection jusqu'à 25%, surtout contre l'AVC sévère et le décès. Cette étude a des implications pour la prévention secondaire après un AIT ou un AVC mineur: l'AAS (75-100 mg par jour, après une dose de charge unique de 160-300 mg) doit être administré aussi vite que possible à tout patient présentant un AIT ou un AVC mineur, des situations dans lesquelles une hémorragie est peu probable. Alors que l'effet de l'AAS dans les premières semaines a jusqu'à présent été sous-estimé, son effet après 12 semaines a été surestimé et, l'association AAS + dipyridamole a donc bien ici une place à plus long terme.¹⁷⁻²⁰

L'étude regroupait toutes les données individuelles ('pooled analyse') de 157.778 patients provenant de l'ensemble des 12 RCT ayant comparé l'AAS avec un témoin (pas d'AAS ou autre traitement antithrombotique) après un AIT ou un AVC mineur. Les analyses ont été faites après différents intervalles de temps : après les 6 premières semaines, entre les semaines 6 et 12, et au-delà de 12 semaines.

- Durant les 6 premières semaines, l'AAS apporte une nette protection contre un AVC ischémique (récurrent), la diminution allant jusqu'à 60% (Hazard Ratio de 0,42; IC à 95% 0,32 à 0,55; p < 0.0001); en termes d'AVC invalidant ou d'AVC

fatal, le bénéfice était d'environ 70% (HR de 0,29; IC à 95% 0,20 à 0,42; p < 0.0001). Une protection similaire a été observée contre l'infarctus aigu du myocarde (HR de 0,30; IC à 95% 0,17 à 0,52). Le bénéfice était le plus net chez les patients traités après un AIT ou un AVC peu sévère.

- Entre 6 et 12 semaines, le bénéfice était plus limité (diminution de 40% des AVC ischémiques).

- Après 12 semaines, on n'observait plus aucun bénéfice (OR pour AVC de 0,97; IC à 95% 0,84 à 1,12; p = 0.67).

Ceci souligne l'importance d'une administration très rapide d'AAS après un AIT ou un AVC mineur, situations dans lesquelles le risque d'hémorragie est très limité. Il est possible toutefois que l'effet observé avec l'AAS soit surestimé en raison de l'inclusion de données d'études datant de plus de 20 ans chez des patients qui recevaient à l'époque moins d'antihypertenseurs et de statines.

L'association AAS + dipyridamole n'est pas apparue supérieure à une monothérapie par l'AAS durant les 12 premières semaines (OR de 0,90; IC à 95% 0,65 à 1,25), mais elle a toutefois entraîné une augmentation de la protection jusqu'à 25% dans la période qui a suivi (OR de 0,76; IC à 95% 0,63 à 0,92; p = 0.005), surtout contre l'AVC sévère et le décès (OR de 0,64; IC à 95% 0,49 à 0,84; p = 0,001).

Zona et douleurs neuropathiques

- Un nouveau vaccin conjugué contre le zona offre une protection à court terme contre le zona et la névralgie postherpétique, mais des questions subsistent quant à la durée de la protection et l'effet protecteur chez les patients à risque, comme c'est également le cas pour le vaccin non conjugué Zostavax®, disponible en Belgique.
- Il n'existe ni pour le paracétamol ni pour les opioïdes de preuves convaincantes quant à une efficacité sur les douleurs neuropathiques.
- L'aciclovir est apparu aussi efficace que le valaciclovir en cas de zona ophtalmique.

- Un nouveau vaccin conjugué contre le zona a été testé chez plus de 13.000 patients immunocompétents âgés de plus de 70 ans. Le vaccin offrait un taux de protection de presque 90% contre le zona et la névralgie postherpétique dans les 3,7 années suivant la vaccination. En chiffres absolus, ceci signifie que l'on a évité 1 épisode de zona par an en vaccinant environ 875 patients. Comme avec les autres vaccins contre le zona (entre autres le vaccin non conjugué disponible en Belgique, Zostavax®, voir "Informations récentes" dans les Folia de novembre 2014) d'importantes questions subsistent quant à l'effet protecteur chez les patients à risque (également exclus dans cette étude) et quant à la durée de protection du vaccin.²¹⁻²²

La RCT ZOE-70 a inclus 13.900 patients immunocompétents âgés de plus de 70 ans (âge moyen de 75,6 ans). Deux injections du vaccin ont été administrées à 2 mois d'intervalle. Après un suivi moyen de 3,7 ans, l'incidence du zona était de 0,9/1.000 personnes/an dans le groupe vacciné, contre 9,2/1.000 personnes/an dans le groupe placebo (protection de 89,8%; IC à 95% 4,2 à 93,7). En chiffres absolus, ceci signifie que l'on a évité 1 épisode de zona par an en vaccinant environ 875 patients. Une protection similaire a été observée dans le sous-groupe des personnes âgées de plus de 80 ans. La protection contre la névralgie postherpétique a été évaluée

après avoir regroupé les données de l'étude ZOE-70 et les données des personnes âgées de plus de 70 ans provenant d'une autre étude (ZOE-50), afin d'obtenir un nombre suffisant de cas de neuropathie. Le vaccin a montré un taux de protection contre la névralgie postherpétique de 88,8%. Les effets indésirables observés (réactions locales et systémiques) étaient nettement plus fréquents dans le groupe vacciné pendant la première semaine seulement (79% contre 29,5%): 12% des personnes vaccinées étaient incapables de réaliser des activités normales pendant quelques jours ; ceci pourrait s'expliquer par la présence d'un adjuvant dans le vaccin. Ces effets indésirables pourraient avoir un impact, en particulier chez les personnes âgées vulnérables, sur leur disposition à accepter une deuxième vaccination. Avec les vaccins déjà disponibles (dont le vaccin Zostavax® disponible en Belgique), le taux d'anticorps a fortement diminué après quelques années, et selon l'auteur de l'éditorial, d'importantes questions subsistent quant à la durée de protection et la protection dans les groupes à risque immunodéprimés.

- Des *Cochrane Reviews* ont évalué l'efficacité du fentanyl, de l'oxycodone, de l'hydromorphone et du paracétamol (ce dernier éventuellement associé à la codéine) en cas de douleurs neuropathiques. On n'a trouvé que très peu voire aucune étude de qualité. Pour aucun de ces produits, il n'existait de preuve convaincante d'une supériorité par rapport au placebo, les effets indésirables étaient toutefois plus nombreux avec les opioïdes.²³⁻²⁶

Quatre *Cochrane Reviews* ont analysé des RCT sur les opioïdes en cas de douleurs neuropathiques. On n'a trouvé que très peu voire aucune étude de qualité.

- Fentanyl: 1 étude (163 patients) avec un "protocole d'enrichissement" (*enrichment protocol*: d'abord une période d'inclusion, puis randomisation uniquement des répondeurs entre un opioïde et un placebo); un tel modèle d'étude ne donne pas de résultats fiables et le risque de biais est élevé, l'effet pouvant être fortement surestimé.

- Hydromorphone: 1 étude (94 patients) avec un "protocole d'enrichissement".

- Oxycodone: 5 études (687 patients) de très mauvaise qualité.

- Paracétamol (éventuellement associé à la codéine): aucune étude répondant aux exigences de qualité n'a été trouvée. Dans les études analysées, on a constaté un effet placebo important, et la qualité des études était trop mauvaise pour pouvoir en tirer des conclusions.

- Une *Cochrane Review* a évalué le profil d'efficacité du valaciclovir par rapport à celui de l'aciclovir chez des patients immunocompétents atteints d'un zona ophtalmique. Dans la seule étude qui répondait aux critères d'inclusion, aucune différence n'a été observée.²⁷

RCT multicentrique portant sur 110 patients immunocompétents atteints d'un zona ophtalmique, qui ont été traités dans les 72 heures après apparition des premiers symptômes. Des lésions oculaires permanentes ont été observées après 6 mois chez 2 sur 56 patients ayant reçu du valaciclovir et chez 1 sur 54 patients ayant reçu de l'aciclovir; des incidences aussi faibles ne permettent pas d'analyse statistique. Même en termes d'ulcères dendritiques, d'uvéite, de douleurs postherpétiques et d'effets indésirables, aucune différence n'a été observée.

Goutte

- En cas de crise de goutte aiguë, la prednisolone s'est

révélee aussi efficace que l'indométhacine pour soulager la douleur, mais elle entraîne moins d'effets indésirables.

- Les données relatives à l'efficacité et l'innocuité du lésinurad, un uricosurique autorisé au niveau européen (pas disponible en Belgique, situation au 01/05/17), sont encore limitées.

- Une nouvelle RCT (chez 416 patients chinois dans des services d'urgence) confirme qu'en cas de crise de goutte aiguë, la prednisolone (30 mg par jour pendant 5 jours) est aussi efficace que l'indométhacine (150 mg par jour pendant 2 jours, ensuite 75 mg pendant 3 jours) pour soulager la douleur, mais elle entraîne moins d'effets indésirables.²⁸⁻²⁹

RCT de non-infériorité en double aveugle, menée dans 4 services d'urgence à Hong Kong. Les 416 patients inclus étaient âgés de 65 ans en moyenne, 74 % étaient de sexe masculin. Le diagnostic était établi sur base des critères cliniques de la *European League Against Rheumatism* (EULAR). Plus de 70% des patients inclus étaient atteints de goutte récurrente. D'autres problèmes de santé étaient : une hypertension chez environ la moitié des patients, une insuffisance rénale chez environ 13 %, des antécédents cardiovasculaires chez environ 25 %. Les interventions consistaient en la prise soit de prednisolone à raison de 30 mg 1 x par jour pendant 5 jours, soit d'indométhacine à raison de 50 mg 3 x par jour pendant 2 jours, suivie de 25 mg 3 x par jour pendant 3 jours. Les patients pouvaient, si nécessaire, prendre 1 g de paracétamol toutes les 6 heures. Le critère d'évaluation primaire était une réduction de la douleur d'au moins 13 mm sur une échelle VAS.

L'indométhacine et la prednisolone ont montré un effet analgésique similaire, aussi bien au repos qu'en mouvement. Dix-neuf pour cent des patients sous indométhacine ont notifié un effet indésirable par rapport à 8 % dans le groupe traité par la prednisolone.

Il s'agit d'une étude pragmatique avec ses avantages et inconvénients : l'âge et la comorbidité des patients sont très pertinents; le diagnostic était posé sur base de critères cliniques, et une erreur de diagnostic ne peut pas être exclue. D'autres limites sont le fait qu'il s'agit de patients chinois dans un système de soins de santé où l'on attend plus longtemps avant de consulter et où un traitement prophylactique est moins souvent administré.

- Depuis plusieurs années, le probénécid (en préparation magistrale) est le seul uricosurique disponible en Belgique. Un autre uricosurique, le lésinurad, a été récemment autorisé au niveau européen. Il n'est pas encore disponible en Belgique (situation au 01/05/17). Dans les études cliniques (non publiées), le lésinurad a surtout été étudié en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat, avec la diminution de l'acide urique comme critère d'évaluation primaire. Le nombre de crises de goutte aiguës n'était qu'un critère d'évaluation secondaire et une différence a été observée uniquement avec l'association de fébuxostat + 400 mg de lésinurad, avec une diminution de moitié de l'incidence des crises de goutte.

Dans le bras de l'étude allopurinol + lésinurad 400 mg, une augmentation (temporaire) de la créatinine a été constatée ainsi que des abandons en raison de problèmes rénaux. Outre le fait que les données concernant l'efficacité sur le nombre de crises de goutte soient limitées, l'innocuité à

long terme n'est pas connue. Il n'est pas clair dans quelle mesure le lésinurad en monothérapie s'avère utile en cas d'intolérance à l'allopurinol, un problème fréquent.³⁰⁻³¹

Il existe 3 RCT en double aveugle non publiées (situation au 01/05/17): 2 RCT avec allopurinol + lésinurad versus allopurinol + placebo (CLEAR 1 & 2), et 1 RCT avec fébuxostat + lésinurad versus fébuxostat + placebo.

Dans CLEAR 1 & 2, respectivement 603 et 601 patients ont été randomisés en 3 bras : allopurinol + lésinurad 200 mg, allopurinol + lésinurad 400 mg, allopurinol + placebo. Par rapport au groupe placebo, l'uricémie avait diminué après 12 mois, aussi bien dans le groupe sous lésinurad 200 mg que dans le groupe sous lésinurad 400 mg. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le nombre de crises de goutte (critère d'évaluation secondaire). Dans le groupe sous lésinurad 400 mg, une augmentation de la créatininémie a été observée.

Dans CRYSTAL, 324 patients ont été randomisés en 3 bras : fébuxostat + lésinurad 200 mg, fébuxostat + lésinurad 400 mg et fébuxostat + placebo pendant 12 mois. Par rapport au groupe placebo, l'uricémie avait diminué après 12 mois, aussi bien dans le groupe sous lésinurad 200 mg que dans le groupe sous lésinurad 400 mg. Il n'y avait pas de différence significative quant au nombre de crises de goutte (critère d'évaluation secondaire) dans le groupe sous lésinurad 200 mg ; une diminution significative de 50 % a toutefois été observée dans le groupe sous lésinurad 400 mg. On ne sait pas exactement dans quelle mesure il s'agit de patients hautement sélectionnés.

L'innocuité rénale doit être suivie à long terme, notamment parce qu'une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë a été rapportée en monothérapie dans des études (non publiées).

Troubles gastriques

- Dans une étude britannique, aucun lien n'a été trouvé entre l'usage d'IPP et la survenue de pneumonie.

- Des controverses existent toujours concernant le meilleur traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* (HP). De manière constante, le taux de réussite des différents schémas thérapeutiques est plus élevé lorsque le traitement est administré pendant au moins 10 jours, et il dépend des données locales de résistance à la clarithromycine.

- Dans certaines études, un risque accru de pneumonie a été observé lors de l'usage d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Le lien causal entre l'usage d'un IPP et une pneumonie est cependant remis en question dans une étude britannique à grande échelle. Dans une base de données provenant de patients en première ligne, 160.000 patients ayant reçu une nouvelle prescription d'IPP ont été étudiés. Une corrélation entre l'usage d'IPP et la pneumonie a bien été constatée, mais si l'on compare la période avec IPP à la période sans IPP chez un même patient, on ne retrouve pas de fréquence accrue de pneumonie. Les auteurs ainsi qu'un éditorial s'y rapportant concluent que la relation observée entre l'usage d'IPP et la pneumonie peut s'expliquer simplement sur base de facteurs confondants et qu'il n'existe donc aucun lien causal.³²⁻³³

A partir d'une base de données britannique provenant de patients en première ligne. (*Clinical Practice Research*

Datalink), des données ont été extraites à partir de 160.000 personnes chez qui un IPP avait été instauré sur une période de 15 ans. Il s'agissait d'une population britannique moyenne, âgée de 56 ans en moyenne, dont 55 % de femmes.

L'utilisation médiane d'IPP était de 28 jours. Le diagnostic de pneumonie acquise en communauté (PAC) a été défini de 3 différentes manières : une large définition en première ligne (possibilité de différents codes de dossiers, souvent sans Rx), une définition étroite en première ligne (seulement code explicite 'pneumonie') et un diagnostic hospitalier de PAC après admission à l'hôpital.

- Via la première approche statistique, c.-à-d. une régression de Cox ajustée, la relation entre l'usage d'IPP et la PAC a été recherchée pour l'ensemble de la cohorte. Un facteur de correction a été apporté pour le statut tabagique, la consommation d'alcool, le déficit immunitaire, la multimorbidité et le statut socio-économique. Une incidence accrue de PAC a été constatée (*Adjusted Hazard Ratio* 1,67; 95%-BI 1,55 à 1,79).

- Une deuxième approche a comparé, dans le groupe de patients chez lesquels le diagnostic de PAC avait été posé (> 48.000 patients), l'incidence de pneumonie en cas de prise d'IPP et sans prise d'IPP chez un même patient (*self-controlled case series*). Une légère augmentation de l'incidence de la pneumonie dans les 30 jours après l'instauration d'un IPP a été observée (*Incidence Rate Ratio*, IRR 1,19; IC à 95% 1,14 à 1,25) mais cette augmentation était plus élevée dans les 30 jours avant l'instauration de l'IPP (IRR 1,92; IC à 95% 1,84 à 2,00). Ceci a été également observé chez les 5.582 patients qui ont dû être hospitalisés en raison d'une PAC (IRR 2,6 après IPP; IRR 4,16 avant IPP).

- Dans une troisième approche, l'incidence de PAC a été comparée 12 mois avant l'instauration d'IPP et 12 mois après (analyse *prior event rate ratio*). Globalement, un 'large' diagnostic de PAC a été posé chez 62,1/1.000 personnes durant l'année avant l'instauration d'un IPP et chez 61,4/1.000 personnes durant l'année après l'instauration d'un IPP. Ceci mène à un *prior event rate ratio* de 0,91 (95%-BI 0,83 à 0,99). Les auteurs de l'étude ainsi qu'un éditorial s'y rapportant concluent que la relation observée entre l'usage d'IPP et la PAC peut s'expliquer simplement par l'existence de facteurs confondants, et qu'il n'existe donc aucun lien causal. La principale limite de l'étude est la courte durée du traitement chez la plupart des patients, ce qui ne permet donc pas de se prononcer quant à l'usage durant de nombreuses années.

- Des controverses continuent d'exister concernant le meilleur traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* (HP) comme le montrent de nouvelles études et méta-analyses.

- Dans une RCT réalisée à Taïwan, l'association d'une trithérapie classique + bismuth pendant 14 jours est apparue supérieure à 14 jours de trithérapie classique sans bismuth et à 10 jours de trithérapie classique + métronidazole. Le taux de réussite d'éradication était respectivement de 90%, 84% et 86%. L'association avec le bismuth était toutefois associée à un plus grand nombre d'effets indésirables. A Taïwan, le taux de résistance d'HP à la clarithromycine est élevé.³

Une RCT ouverte, réalisée à Taïwan chez 1.320 patients, a comparé un traitement par lansoprazole + tétracycline + clarithromycine + bismuth pendant 14 jours à une trithérapie classique (lansoprazole + amoxicilline + clarithromycine) pendant 14 jours et à un 'traitement concomitant' (lansoprazole + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole) pendant 10

jours. Le taux de réussite d'éradication était respectivement de 90%, 84% et 86% et était donc le plus élevé lors du traitement en présence de bismuth. Cette augmentation du taux de réussite en cas d'ajout de bismuth, était toutefois obtenue au prix d'un risque accru d'effets indésirables (67% par rapport à 47% avec la trithérapie classique et 58% en cas d'ajout de métronidazole).

- D'après une grande méta-analyse (117 RCT, plus de 30.000 patients), un traitement séquentiel aboutit au taux d'éradication d'HP le plus élevé dans les pays où le taux de résistance à la clarithromycine est peu élevé (< 15%). Dans les pays où le taux de résistance est élevé (15% ou plus), un traitement hybride (IPP + amoxicilline pendant 10 à 14 jours, avec ajout de clarithromycine + métronidazole pendant les 7 derniers jours) aboutit au taux d'éradication le plus élevé. La plupart des études ont été réalisées en Asie et au sud de l'Europe.³⁵⁻³⁶

Résultats d'une méta-analyse en réseau de 117 RCT publiées après 2005 et ayant inclus 32.852 patients traités pour la première fois. 17 stratégies de traitement différentes ont été évaluées.

Selon les auteurs, un traitement séquentiel aboutit au taux d'éradication le plus élevé dans les pays où le taux de résistance à la clarithromycine est peu élevé (< 15%). Un traitement séquentiel signifie 5 jours de traitement par IPP + amoxicilline, suivi de 5 jours de traitement par IPP + clarithromycine + métronidazole.

Dans les pays où la résistance est élevée (15% ou plus), un traitement hybride pendant au moins 10 jours aboutit au taux d'éradication le plus élevé. Un traitement hybride signifie un traitement par IPP + amoxicilline pendant 10 à 14 jours, avec ajout de clarithromycine + métronidazole pendant les 7 derniers jours.

Une grande hétérogénéité a été observée dans les études. Lors d'une méta-analyse en réseau, des traitements sont comparés indirectement, ce qui peut engendrer de fortes imprécisions, comme le signale aussi les auteurs. La mise en aveugle n'a été bien décrite que dans moins de la moitié des études. Les auteurs concluent que la résistance locale détermine le choix thérapeutique du premier traitement d'une infection par *Helicobacter pylori*.

- Il ressort par contre d'une *Cochrane Review* (44 RCT, 12.284 patients) que dans des études récentes (après 2008), une trithérapie classique pendant au moins 10 jours est apparue aussi efficace qu'un traitement séquentiel. Avec les deux schémas, le taux d'éradication était toutefois inférieur au taux attendu de 90%.³⁷

La *Cochrane Review* a inclus 44 RCT (dont 5 RCT antérieures à 2005), et a comparé un traitement séquentiel (5 jours de traitement par IPP + amoxicilline, suivi de 5 jours de traitement par IPP + clarithromycine + métronidazole) à une trithérapie classique (IPP + amoxicilline + clarithromycine pendant au moins 7 jours).

Globalement, le taux d'éradication semblait un peu plus élevé en cas de traitement séquentiel par rapport à la trithérapie classique (82% versus 75%). Ceci a surtout été observé dans les études européennes ; par ailleurs, dans des études plus récentes (après 2008), dans lesquelles une trithérapie classique avait été appliquée pendant 10 jours ou plus (certainement si elle avait été appliquée pendant 14 jours) ce bénéfice n'était plus retrouvé. Dans les deux groupes, des effets indésirables ont été rapportés chez environ 20 % des patients. Avec la méthodologie stricte de Cochrane un risque élevé de biais a été constaté. Les auteurs concluent qu'aucune des deux options

n'est optimale étant donné qu'un taux d'éradication d'au moins 90 % est souhaitable.

De manière constante dans ces différentes analyses, le taux de réussite des différents schémas thérapeutiques est plus élevé en cas de traitement pendant au moins 10 jours, et dépend des données locales de résistance à la clarithromycine. En Belgique, le suivi de cette résistance s'effectue seulement au moyen d'échantillons hautement sélectionnés, d'où une résistance entre 25 et 30 % ces dernières années (Dr. Y. Glupczynski, Centre National de Référence *Helicobacter pylori*). Dans une population moins sélectionnée (c.-à-d. la population générale), les chiffres de résistance sont probablement nettement moins élevés. Des chiffres belges sur la base d'échantillons moins hautement sélectionnés s'avèrent nécessaires.

Obésité

Des publications récentes confirment que l'effet des médicaments utilisés dans l'obésité est très limité, tant chez l'adulte que chez l'enfant et l'adolescent.

- Une revue systématique (28 RCT, 29.018 patients) et une méta-analyse en réseau ont étudié l'effet de tous les médicaments autorisés par la FDA pour le traitement de l'obésité. Par rapport au placebo, un traitement médicamenteux entraîne après un an une perte de poids supplémentaire moyenne suivante : phentermine + topiramate: -8,8 kg; liraglutide: -5,3 kg; naltrexone + bupropion : -5,0 kg; lorcaserine: -3,2 kg; orlistat: -2,6 kg. Les RCT ont inclus des patients ayant un IMC médian de 36, c.-à-d. une obésité sévère. Il n'existe qu'une seule étude comparative directe. Le liraglutide et la naltrexone + bupropion ont mené au plus grand taux d'abandons en raison d'effets indésirables. Des données concernant l'évolution du poids après l'arrêt du médicament n'ont pas été rapportées. Cette revue systématique confirme que l'effet des médicaments dans l'obésité est très limité.³⁸

228 RCT incluant au total 29.018 patients (76% de femmes, âgés de 46 ans en moyenne, poids médian de 100,5 kg et IMC médian de 36,1; il s'agit donc d'une obésité sévère). Tous les patients suivaient également un régime hypocalorique et la plupart des patients recevaient également des instructions pour effectuer davantage d'efforts physiques.

Dans les RCT, la perte de poids supplémentaire moyenne due à un traitement médicamenteux, par rapport au placebo, après 1 an est la suivante.

- Phentermine (pas disponible en Belgique) + topiramate (pas autorisé en Belgique pour cette indication) (2 études): -8,8 kg (Intervalle de crédibilité (CrI) à 95% -10,2 à -7,42). L'intervalle de crédibilité est une mesure utilisée dans les méta-analyses qui reflète la dispersion de la probabilité a posteriori; un CrI à 95 % indique donc qu'il y a 95 % de chance que la probabilité a posteriori se situe dans ces limites.

- Liraglutide (1 étude): -5,3 kg (CrI à 95% -6,06 à -4,52).

- Naltrexone + bupropion (aucun de ces deux médicaments n'est autorisé en Belgique pour cette indication) (4 études): -5,0 kg (CrI à 95% -5,94 à -3,96).

- Lorcaserine (pas disponible en Belgique) (3 études): -3,2 kg (CrI à 95% -3,97 à -2,46).

- Orlistat (16 études): -2,6 kg (CrI à 95% -3,04 à -2,16).

Il n'existe qu'une seule étude comparative directe, à savoir l'étude sur le liraglutide versus l'orlistat (n=188), dans laquelle

la liraglutide a entraîné une plus grande diminution du poids par rapport à l'orlistat ; la fréquence des effets indésirables était similaire.

Le liraglutide et l'association naltrexone + bupropion ont mené au plus grand taux d'abandons en raison d'effets indésirables. Lors d'une méta-analyse en réseau, des traitements sont comparés indirectement, ce qui peut engendrer de fortes imprécisions, et c'est aussi ce qu'avouent les auteurs. Globalement, le taux d'abandons des patients constituait un problème important (*attrition rates* 30-45%) pour lequel il est suspecté que ce sont surtout les patients qui avaient une réponse insuffisante au traitement, qui abandonnaient l'étude, ce qui entraîne un risque élevé de biais.

- Une *Cochrane Review* a évalué la place des médicaments dans l'obésité chez l'enfant et l'adolescent. Ici aussi, les résultats sont limités, et surtout les effets à long terme et le risque d'effets indésirables sont incertains.³⁹

21 RCT réalisées avec la metformine (11 études ; pas autorisé en Belgique pour cette indication), la sibutramine (6 études; pas disponible en Belgique), l'orlistat (4 études; pas autorisé en Belgique pour l'utilisation chez l'enfant) et la metformine + fluoxétine (1 étude ; pas autorisé en Belgique pour cette indication) ont inclus au total 2.484 enfants et adolescents obèses (aucune étude chez l'enfant avec "surpoids" n'était disponible).

L'âge moyen dans les études variait entre 10,1 ans et 16,3 ans. La durée du traitement variait entre 12 et 48 semaines, et le suivi ultérieur entre 25 et 100 semaines. Les études n'étaient pas de bonne qualité. Les effets indésirables ont rarement été systématiquement rapportés. Le taux d'abandons était élevé (globalement environ 25 %).

Globalement, une diminution supplémentaire de l'IMC de -1,3 (IC à 95%-BI -1,9 à -0,8) et une perte de poids supplémentaire de -3,9 kg (IC à 95% -5,9 à -1,9) ont été observées. Tous les médicaments étudiés ont engendré une diminution du poids. Les auteurs concluent que les médicaments peuvent avoir un effet limité, mais que des études de meilleure qualité sont souhaitables, avec un suivi à long terme et une bonne notification des effets indésirables.

Sources spécifiques

Sevrage tabagique

- 1 Lindson-Hawley N, Banting M, West R, et al. Gradual Versus Abrupt Smoking Cessation: A Randomized, Controlled Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2016;164:585-92, May 3. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975007>.
- 2 Klemperer EM, Hughes JR. After precessation nicotine replacement therapy, abrupt cessation increases abstinence more than gradual cessation in smokers ready to quit. *Evid Based Med* 2016;21:174, Oct. Comment on: Lindson-Hawley N, Banting M, West R, et al. Gradual versus abrupt smoking cessation a randomized, controlled noninferiority trial gradual versus abrupt smoking cessation. *Ann Intern Med* 2016;164:585-92, url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516374>.
- 3 Boudrez H. Gradueel of abrupt stoppen met roken? *Minerva online* 2016, 17/10/2016.
- 4 Wilson H, Md SS. In adults, quitting smoking abruptly improved abstinence more than quitting gradually. *Ann Intern Med* 2016;165:JC3, Jul 19. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429315>.
- 5 Anonymous. Neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion. *Drug Ther Bull* 2016;54:76.
- 6 Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 2016;387:2507-20.
- 7 Zawertailo L. Safety of smoking cessation drugs for mentally ill patients. *The Lancet* 2016;387:2481-2.
- 8 Rédaction Prescrire. Varénicline et troubles neuropsychiques : prudence,

même après l'essai dit Eagles. *La Revue Prescrire* 2017.

Migraine

- 9 Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115-24, Jan 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788026>.
- 10 Jackson JL. Pediatric Migraine Headache - Still Searching for Effective Treatments. *N Engl J Med* 2017;376:169-70, Jan 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076719>.

Ostéoporose

- 11 Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:856-66, Dec 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776363>.
- 12 Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med* 2016;165:867-8, Dec 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776362>.
- 13 Margolis KL, Manson JE. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk: What Do Clinicians and Patients Need to Know? *Ann Intern Med* 2016;165:884-5, Dec 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776361>.
- 14 Anonymous. Bisphosphonates and steroid-induced osteoporosis. *Drug Ther Bull* 2016;54:135.
- 15 Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD001347, Oct 5. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706804>.

ACV : prévention secondaire

- 16 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016, May 10. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160892>.
- 17 Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75, Jul 23. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209146>.
- 18 Hankey GJ. The benefits of aspirin in early secondary stroke prevention. *The Lancet* 2016;388:312-4.
- 19 Chevalier P. Snel aspirine toedienen na een mineur TIA of CVA? *Minerva Online* 2017, 15/02/2017. Comment on: Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)30468-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30468-8).
- 20 Alberts MJ. Pooled RCTs: After ischemic stroke or TIA, aspirin for secondary prevention reduced early recurrence and severity. *Ann Intern Med* 2016;165:JC27, Sep 20. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27653724>.

Zona et neuropathie

- 21 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32, Sep 15. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626517>.
- 22 Neuzil KM, Griffin MR. Preventing Shingles and Its Complications in Older Persons. *N Engl J Med* 2016;375:1079-80, Sep 15. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626522>.
- 23 Derry S, Stannard C, Cole P, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011605, Oct 11. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727431>.
- 24 Stannard C, Gaskell H, Derry S, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD011604. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216018>.
- 25 Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010692. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465317>.
- 26 Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, et al. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD012227, Dec 27. url:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28027389>.

27 Schuster AK, Harder BC, Schlichtenbrede FC, et al. Valacyclovir versus acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus in immunocompetent patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011503, Nov 14. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841441>.

Goutte

28 Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;164:464-71, Apr 5. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903390>.

29 Denman M. Prednisolone was equivalent to indomethacin for pain reduction in acute gout. *Ann Intern Med* 2016;164:JC51, May 17. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27182917>.

30 Janse AH, Bruggeman RW. Lesinurad: een nieuw gezicht bij jicht. *Pharma Selecta* 2016;32:50-2.

31 Smetana GW. Update on Novel Drugs for Primary Care Practice: Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2015. *Ann Intern Med* 2016;164:W48-54, May 3. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136232>.

Troubles gastriques

32 Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ* 2016;i5813, 18 October. url: <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5813>.

33 Filion KB. Proton pump inhibitors and community acquired pneumonia.

BMJ 2016;355:i6041, Nov 17. url:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856465>.

34 Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016;388:2355-65, Nov 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769562>.

35 Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2016, Sep 26. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27670375>.

36 Bjorkman DJ. Optimal *H. pylori* therapy in areas of high and low clarithromycin resistance. *NEJM J Watch* 2016, Oct 14. Comment on: Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, et al. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2016, Sep 26.

37 Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD009034. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351542>.

Obésité

38 Khara R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34, Jun 14. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299618>.

39 Mead E, Atkinson G, Richter B, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012436, Nov 29. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899001>