

Mise à jour Fiches de transparence

Juillet 2014

Angor stable	2
Goutte.....	3
Troubles gastriques	5
Migraine	9
Obésité	14
Ostéoporose	18
Sevrage tabagique	21
Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux	30
Zona et douleurs neuropathiques	33

Angor stable

Date de publication jusqu'au 1^{er} mars 2014

Prise en charge médicamenteuse

Une synthèse sur le traitement médicamenteux après mise en place d'un stent confirme la prise en charge actuellement recommandée avec deux antiagrégants¹. Ce double traitement antiagrégant, consistant en l'administration à vie de 75-100 mg d'acide acétylsalicylique par jour et d'une thiénoypyridine (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine) ou de ticagrelor pendant 12 mois^a, s'est avéré supérieur à la warfarine dans 3 RCT. Le clopidogrel à 75 mg constitue le premier choix en cas d'angor sans syndrome coronarien aigu. En cas d'angor avec syndrome coronarien aigu, le prasugrel et le ticagrelor sont plus efficaces que le clopidogrel mais ils sont associés à un plus grand risque d'hémorragies. Chez les patients prenant déjà des antagonistes de la vitamine K, les études révèlent un risque nettement accru d'hémorragies associé à la triple thérapie (rajout d'acide acétylsalicylique et d'une thiénoypyridine), sans qu'il y ait de bénéfice au niveau des complications thromboemboliques. D'après les auteurs, il est utile dans ces cas-là d'abandonner l'acide acétylsalicylique.

- a. Synthèse incluant 91 RCT ayant étudié le traitement médicamenteux après la mise en place d'un stent. Dans 3 RCT, une bithérapie composée d'acide acétylsalicylique et d'une thiénoypyridine s'avérait supérieure à la warfarine au niveau de la morbidité et mortalité cardio-vasculaires. Une méta-analyse incluse de 4 RCT révèle qu'une bithérapie pendant plus d'un an n'est pas associée à un bénéfice en termes de mortalité (OR= 1,15; IC à 95 % 0,85 à 1,54), d'infarctus du myocarde (OR= 0,95; IC à 95 % 0,66 à 1,36) ou de thrombose de stent (OR= 0,88; IC à 95 % 0,43 à 1,81). Le risque d'hémorragies majeures est plus élevé avec le traitement durant plus d'un an (OR= 2,64; IC à 95 % 1,31 à 5,30). Le prasugrel et le ticagrelor ont été associés, chacun dans 1 RCT spécifique, à une réduction de la mortalité cardio-vasculaire, de l'infarctus du myocarde, des AVC et de la thrombose de stent chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu, en comparaison avec le clopidogrel. Le risque d'hémorragies fatales ou d'hémorragies majeures est toutefois plus élevé. 1 RCT a comparé la triple thérapie (anticoagulant, clopidogrel et acide acétylsalicylique) avec la bithérapie (anticoagulant et clopidogrel) chez 573 patients après la mise en place d'un stent. Dans cette étude, après 1 an, la bithérapie est associée à moins d'hémorragies que la triple thérapie, sans qu'il y ait d'augmentation des événements cardio-vasculaires (IM, AVC, thrombose de stent).

Un article de synthèse confirme la place limitée de l'ivabradine, du nicorandil, de la ranolazine et de la trimétazidine dans le traitement d'entretien de l'angor². Ils sont indiqués lorsque les β -bloquants ou les antagonistes du calcium sont contre-indiqués ou non tolérés. Seule l'ivabradine est disponible en Belgique.

Une RCT ouverte^a chez un groupe limité de patients sélectionnés atteints d'une cardiopathie coronarienne confirmée par angiographie, révèle que la colchicine comme complément au traitement par une statine, un antiagrégant plaquettaire et un antihypertenseur, diminue fortement le risque d'événements cardio-vasculaires³. Ceci doit être confirmé par d'autres études.

- a. RCT ayant randomisé 532 patients atteints d'une coronaropathie stable, pendant en moyenne 3 ans, entre un traitement par colchicine à 0,5 mg par jour et aucun traitement. 70 à 80 % des patients avaient des antécédents de PAC ou d'ATCP. Le critère d'évaluation primaire était composite: syndrome coronarien aigu, arrêt cardiaque en dehors du contexte hospitalier ou AVC ischémique non lié à une FA. Dans le groupe traité par colchicine, l'incidence de ce critère d'évaluation primaire était significativement plus faible que dans le groupe témoin (HR= 0,33; IC à 95 % 0,18 à 0,59 p < 0,001; NNT = 11). Le syndrome coronarien aigu (un critère d'évaluation secondaire) était également moins fréquent dans le groupe traité par la colchicine (HR= 0,33; IC à 95 % 0,18 à 0,63; p < 0,001). Dans le groupe traité par colchicine, 11 % des participants ont arrêté de prendre la colchicine dans le mois suivant le début de l'étude, en raison d'une intolérance gastro-intestinale.

Références

1. Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. JAMA 2013;310:189-98. DOI: 10.1001/jama.2013.7086.
2. Jones DA, Timmis A, Wragg A. Novel drugs for treating angina. BMJ 2013;347:f4726. DOI: 10.1136/bmj.f4726.
3. Christiaens T. Une faible dose de colchicine en prévention cardiovasculaire secondaire. Minerva 2013;12:119-20. Comment on: Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:404-10.

Goutte

Date de publication jusqu'au 1^{er} mars 2014

Traitement des crises de goutte aiguës

Une *Cochrane Review* ayant étudié l'utilité des interventions sur le style de vie dans le traitement des patients atteints d'une crise de goutte aiguë, a trouvé une seule étude randomisée, de petite taille, concernant l'application de glace, avec un risque élevé de biais ¹. Cette étude a déjà été abordée dans la Fiche de transparence.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait que seules des études de petite taille non randomisées, sans groupe témoin, ont démontré un effet positif des glucocorticoïdes par voie intra-articulaire ou orale. Une *Cochrane Review* concernant l'effet des glucocorticoïdes par voie intra-articulaire en cas de goutte aiguë n'a pas davantage trouvé d'études contrôlées randomisées ².

Prophylaxie de la crise de goutte

Lors de l'instauration d'un traitement par allopurinol, on recommande en général de respecter un délai suffisant entre le début du traitement et la fin de la crise de goutte, afin de ne pas provoquer une nouvelle crise suite à la mobilisation des dépôts d'urate, et d'administrer concomitamment un AINS ou de la colchicine pendant au moins 1 mois ³. Ceci a été vérifié dans une RCT contrôlée par placebo, menée en double aveugle auprès de 57 hommes atteints d'un accès de goutte aigu ^{a,4}. Un traitement par allopurinol à 300 mg/j débuté dans un stade précoce, a été comparé à un traitement par allopurinol retardé (après 10 jours seulement). Tous les

patients ont pris en outre pendant 10 jours de l'indométacine (3x50mg/j) et une dose prophylactique de colchicine pendant 90 jours. Les résultats suggèrent que le rajout immédiat d'allopurinol à un traitement par indométacine et colchicine ne comporte pas plus de risques en termes de nouvelles crises de goutte après 30 jours, que lorsque l'allopurinol n'est débuté qu'après 10 jours^{4,5}. Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour le confirmer.

- a. La RCT incluait 57 hommes âgés en moyenne de 54 ans, ayant été recrutés dans un "Veteran's Affairs Medical Center" entre 1998 et 2009 en raison d'une crise de goutte aiguë sans présence de tophi. Les critères d'exclusion étaient entre autres une insuffisance rénale, des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, ou la prise d'un anticoagulant, de colchicine, d'un uricosurique ou d'un stéroïde. L'allopurinol à 300 mg/j débuté précocement a été comparé à un placebo sur une période de 10 jours. Tous les patients recevaient de l'indométacine (3x50 mg/j) du jour 1 au jour 10 et une dose prophylactique de colchicine (2x0,6 mg/j) du jour 1 au jour 90. Après la phase aiguë (jour 11 au jour 90), tous les patients recevaient de l'allopurinol en protocole ouvert. Les critères d'évaluation primaires étaient des douleurs dans l'articulation touchée (évaluées sur une échelle visuelle analogue) et de nouvelles crises de goutte au niveau de n'importe quelle articulation durant le traitement aigu par allopurinol comparé au placebo. Le score de douleur moyen sur l'EVA diminuait dans les deux groupes du jour 2 au jour 10, la différence moyenne entre l'allopurinol et le placebo étant de -0,16 cm (IC à 95 % -0,50 à 0,83, p = 0,62). On a observé 2 récurrences dans le groupe traité par allopurinol et 3 dans le groupe placebo (p = 0,61), toutes dans une articulation différente. Outre les effets indésirables connus liés à la colchicine, on a observé une réaction d'hypersensibilité chez 1 patient après 30 jours dans le groupe placebo.

Les preuves concernant l'utilité des interventions sur le style de vie (perte de poids, sevrage tabagique, consommation de plus de café et de produits laitiers, de moins d'alcool et de viande, ...) en cas de goutte chronique proviennent essentiellement d'études observationnelles. Une *Cochrane Review* n'a trouvé qu'une seule RCT, ayant constaté que la poudre de lait écrémé enrichie de glycomacropeptide (GMP) ne s'avérait pas supérieure à la simple poudre de lait écrémé ou que la poudre de lactose, dans la diminution des crises de goutte ou l'amélioration du fonctionnement physique sur une période de 3 mois. Les douleurs avaient un peu plus diminué avec la poudre de lait enrichie, mais la différence absolue de 10 % (IC à 95 % 1% à 20%) sur une échelle de 10 points n'est probablement pas significative d'un point de vue clinique⁶.

Effets indésirables

Dans *La Revue Prescrire*, on recommande de ne pas instaurer des antidiarrhéiques concomitamment à la prise de colchicine, parce que la diarrhée est un symptôme de la toxicité de la colchicine et que les antidiarrhéiques sont susceptibles de le masquer⁷.

Une grande étude cas-témoins américaine menée auprès de plus de 180.000 patients confirme le risque de réactions cutanées sévères associé à la prise d'allopurinol⁸.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait déjà le risque de réactions cutanées sévères associé à l'usage de fébuxostat. Des données de pharmacovigilance européennes et internationales rapportent aujourd'hui également une vingtaine de cas d'atteinte hépatique liée au fébuxostat, dont huit avec issue fatale⁹.

Références

1. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, et al. Lifestyle interventions for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010519. DOI: 10.1002/14651858.CD010519.pub2.
2. Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, et al. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009920. DOI: 10.1002/14651858.CD009920.pub2.
3. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *The American Journal of Medicine* 2012;125:1126-34 DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.025.
4. Boss GR. Allopurinol during acute gout attacks did not differ from delayed allopurinol for pain or recurrence. *ACP Journal Club* 2013, 16 April. Comment on: Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *The American journal of medicine* 2012;125:1126-34, DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-02006.
5. Henrard G. Simplifier l'initiation d'un traitement chronique par allopurinol dans la goutte? *Minerva* 2013;12:106-7. Comment on: Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *The American journal of medicine* 2012;125:1126-34.
6. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, et al. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD010039. DOI: 10.1002/14651858.CD010039.pub2.
7. Prescrire R. Colchicine : surdoses de cytotoxique. *La Revue Prescrire* 2013;33:832.
8. Callen JP. Allopurinol - Severe Drug Reactions and Potential Death Are More Frequent Among Users than Nonusers *NEJM Journal Watch* 2013;65:578-84, May 10. Comment on: Kim SC et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: A population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 Apr; 65:578. (<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21817>), DOI: 10.1002/acr.21817.
9. Prescrire R. Fébuxostat : insuffisances hépatiques. *La Revue Prescrire* 2013;33:667.

Troubles gastriques

Date de publication jusqu'au 1^{er} mars 2014

Traitement médicamenteux

Une mise à jour a été publiée concernant la *Cochrane Review* sur le traitement médicamenteux des symptômes de reflux et de reflux négatif à l'endoscopie. Les auteurs ont trouvé quelques études supplémentaires avec des IPP, mais les conclusions n'ont pas changé¹: les IPP réduisent de 30 à 40 % le pyrosis et autres symptômes.

- a. La mise à jour de la *Cochrane Review* incluait des études supplémentaires, contrôlées par placebo, sur les IPP, ce qui donne un total de 10 études portant sur 3.710 patients. Le risque relatif était de 0,71 (IC à 95 % 0,65 à 0,78) pour la présence de pyrosis, en comparaison avec le placebo. Six RCT ont rapporté le critère d'évaluation « amélioration générale des symptômes » (RR pour l'absence d'amélioration = 0,62 (IC à 95 % 0,55 à 0,69).

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait qu'il existait des preuves limitées en faveur de l'efficacité de l'amitriptyline en cas de dyspepsie fonctionnelle et que les ISRS n'ont pas été étudiés. Un article de synthèse cite quelques études portant sur des ISRS, dont il ressort que

ceux-ci ne soulagent pas les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle. Parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline aussi bien que l'imipramine se sont avérées efficaces. Si l'on envisage un antidépresseur, il convient donc de privilégier l'amitriptyline ou l'imipramine^{a, 2}.

a. Un article de synthèse du BMJ citait trois nouvelles RCT:

- Dans une étude chinoise, une faible dose d'imipramine était associée à un meilleur effet que le placebo (taux de réponses : 64 % contre 44 %).
- Dans une autre étude chinoise, la sertraline ne s'avérait pas supérieure au placebo (dans les deux groupes, les symptômes avaient complètement disparu chez 28 %).
- Dans une étude contrôlée par placebo, seule l'amitriptyline était associée à un effet, contrairement à l'escitalopram.

Le traitement a été plus souvent interrompu en raison d'effets indésirables dans le groupe ayant pris un antidépresseur que dans le groupe placebo.

Depuis le 30 novembre 2013, toutes les spécialités contenant de la dompéridone sont soumises à prescription, suite à une recommandation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé³. Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, on signalait déjà le risque de troubles du rythme cardiaque lié à l'usage de dompéridone. Pour plus de détails, voir les Folia de juin 2013⁴.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a évalué les médicaments contenant du métoclopramide⁵. Le métoclopramide est non seulement associé à un risque d'effets indésirables neurologiques et cardiaques graves, mais par ailleurs, son efficacité dans les troubles gastriques n'est pas suffisamment étayée. L'EMA recommande de limiter la durée du traitement à 5 jours maximum, et de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg trois fois par jour chez l'adulte. La prudence est de mise chez les personnes à risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires. La place du métoclopramide dans le traitement de la dyspepsie devient donc encore plus limitée.

Thérapie d'éradication

On sait que la prévalence de *H. pylori* est plus élevée dans les pays dont le niveau de développement socio-économique est plus bas. D'après une revue de la littérature, c'est également le cas en ce qui concerne les récurrences d'une infection après éradication de *H. pylori*⁶.

En ce qui concerne la durée optimale de la thérapie d'éradication, les avis sont partagés. Dans la Fiche de transparence, on mentionnait une méta-analyse ayant observé un bénéfice limité avec une durée de traitement prolongée pour la triple thérapie (10 ou 14 jours, en comparaison avec 7 jours). Une nouvelle *Cochrane Review* a confirmé ces résultats, un traitement de 14 jours ayant donné de meilleurs résultats qu'un traitement de 7 jours (45 études, 81,9 % contre 72,9 %), aussi bien en ce qui concerne l'association « IPP + clarithromycine + amoxicilline » que l'association « IPP + amoxicilline + nitro-imidazole ». La thérapie de 14 jours n'était pas associée à un plus grand taux d'abandon en raison d'effets indésirables. Avec l'association « IPP + clarithromycine + nitro-imidazole », on n'a pas observé une amélioration au niveau du degré d'éradication en prolongeant la durée du traitement. Il n'y avait que peu d'études sur d'autres régimes de traitement que la triple thérapie : ce n'est qu'avec la thérapie quadruple à base de bismuth, que le traitement de 14 jours aboutissait à un degré d'éradication plus élevé que le

traitement de 7 jours⁷. L'extrapolation de ces résultats à notre pays doit se faire avec la prudence requise.

Les études dans lesquelles la thérapie séquentielle (association d'un IPP avec de l'amoxicilline durant les cinq premiers jours, suivi par cinq jours de triple thérapie avec un IPP, de la clarithromycine et du nitro-imidazole) se révélait supérieure à la triple thérapie classique dans l'éradication de *H. pylori*, ont principalement été menées en Italie, où il existe un problème de résistance contre la clarithromycine. Une nouvelle méta-analyse dans le BMJ inclut également un grand nombre d'études menées dans d'autres pays, mais aucune étude nord-européenne. L'extrapolation des résultats à notre pays doit donc se faire avec la prudence requise. La thérapie séquentielle pendant 10 jours s'avère meilleure que la triple thérapie pendant 7 à 10 jours, mais ne s'avère pas supérieure à la triple thérapie de 14 jours^{a, 8}. Le degré d'éradication avec la thérapie séquentielle est d'environ 84 % dans cette méta-analyse, ce qui est inférieur aux pourcentages publiés précédemment s'élevant à 91 jusqu'à 94 % avec cette thérapie⁸. Chez les patients porteurs de germes résistant à la clarithromycine, le degré d'éradication est d'environ 73 %. Par conséquent, la triple thérapie, comme mentionné dans le Répertoire Commenté des Médicaments, reste le premier choix.

- a. La méta-analyse incluait 46 RCT portant au total sur 13.532 patients. Outre des patients italiens, des patients d'autres pays du sud de l'Europe, d'Asie et d'Amérique du Sud étaient également inclus dans l'analyse. La thérapie séquentielle était associée à un degré d'éradication de 84,3 % en général (IC à 95 % 82,1 à 86,4 %). La thérapie séquentielle était supérieure à 7 jours de triple thérapie (22 études; RR = 1,21; IC à 95 % 1,17 à 1,25; NNT = 6) et à 10 jours de triple thérapie (14 études; RR = 1,11; IC à 95 % 1,04 à 1,19; NNT = 10), mais pas supérieure à 14 jours de triple thérapie (N = 7, RR = 1,00; IC à 95 % 0,94 à 1,06) ni à la thérapie par bismuth (5 études, RR = 1,01; IC à 95 % 0,95 à 1,06). Chez les patients porteurs de germes résistant à la clarithromycine, le degré d'éradication était de 72,8% avec la thérapie séquentielle (IC à 95 % 61,6 à 82,8 %).

Des études randomisées ayant comparé différents régimes de traitement quadruples pour l'éradication de *H. pylori*, n'ont pas observé de différences au niveau du degré d'éradication^{a, 9, 10}. Le choix d'un régime particulier dépendra de la résistance locale et de l'arsenal antibiotique⁹.

- a. La première RCT incluait 343 patients atteints de *H. pylori* n'ayant encore jamais été traités pour cette indication. Les patients dans l'étude provenaient de régions d'Espagne et d'Italie touchées par un taux de résistance élevé. Un régime de traitement quadruple consistant en l'administration concomitante d'oméprazole 40 mg, d'amoxicilline 1g, de clarithromycine 500 mg et de nitro-imidazole 500 mg, 2 fois par jour, a été comparé avec un régime séquentiel comprenant les mêmes produits, auquel on a rajouté de la clarithromycine et du nitro-imidazole pendant les 7 premiers jours seulement. Le degré d'éradication était respectivement de 90 % et de 91,7 % selon une analyse en intention de traiter.
La deuxième RCT a comparé 4 différents régimes de traitement à base de bismuth chez 424 patients chinois atteints de *H. pylori* résistant au métronidazole, chez lesquels la triple thérapie avait échoué. Les patients avaient reçu un traitement de 2 semaines comprenant du lansoprazole 30 mg et du bismuth 220 mg, 2 fois par jour, avec en outre l'une des associations suivantes:
 - 500 mg de tétracycline + 400 mg de métronidazole, 4 x par jour
 - 500 mg de tétracycline 4 x par jour + 100 mg de furazolidone 3 x par jour
 - 1 g d'amoxicilline 3 x par jour + 500 mg de tétracycline 4 x par jour
 - 1 g d'amoxicilline + 100 mg de furazolidone, 3 x par jourLes pourcentages de réussite étaient respectivement de 87,9 %, 91,7 %, 83,8 % et 95,2 % d'après une analyse en intention de traiter.

Effets indésirables

Dans des mises à jour précédentes de la Fiche de transparence, on mentionnait que les IPP pourraient être susceptibles d'augmenter le risque de fractures. Une nouvelle étude de cohorte prospective n'a pas observé de lien entre un usage prolongé d'IPP et une baisse de la densité osseuse, un critère d'évaluation intermédiaire pour le risque de fracture. L'étude présentait toutefois de sérieuses limites en ce qui concerne la quantification de l'usage d'IPP ¹¹.

Références

1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub5.
2. Ford AC, Moayyedi P. Dyspepsia. *BMJ* 2013;347:f5059. DOI: 10.1136/bmj.f5059.
3. Chevalier P. Geneesmiddeleninformatie : de interne rapporten versus de publicatie van de studies. *Minerva* 2013;12.
4. Pharmacothérapeutique CBdl. Dompéridone et troubles du rythme cardiaque. *CBIP* 2013.
5. Chevalier P. Doeltreffendheid van het zonavaccin bij zestigplussers. *Minerva* 2013;12:56-7.
6. Comment on: Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.
7. Bjorkman DJ. Helicobacter pylori Infection Recurrence Varies by a Country's Socioeconomic Status. *NEJM Journal Watch* 2013, May 3. Comment on: Yan T-L et al. National rates of Helicobacter pylori recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 May; 37:963. (<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12293>), DOI: 10.1111/apt.12293.
8. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013:Art. No.: CD008337. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.
9. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587. DOI: 10.1136/bmj.f4587.
10. Bjorkman DJ. Comparing Nonbismuth Quadruple Regimens for Helicobacter Pylori Eradication *NEJM Journal Watch* 2013, July 30. Comment on: Molina-Infante J et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013 Jul; 145:121. (<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.050>), DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.050.
11. Bjorkman DJ. Bismuth-Based Therapies for Helicobacter pylori After Initial Failure *NEJM Journal Watch* 2013, July 8. Comment on: Liang X et al. Efficacy of bismuth-based quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Jul; 11:802. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.008>), DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008.
12. Madanick RD. Proton pump inhibitors do not induce change in bone mineral density in a long-term observational study. *Evid Based Med* 2013;18:192-3, Oct. Comment on: Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. the CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361-9., DOI: 10.1136/eb-2012-101107.

Migraine

Date de publication jusqu'au 1^{er} mars 2014

Traitement de la crise aiguë de la migraine

Dans la fiche de transparence, le diclofénac fait partie des AINS dont l'efficacité est la mieux étayée (avec l'ibuprofène) et est un des deux AINS enregistrés en Belgique pour la prise en charge de la migraine (avec le naproxène). Une *Cochrane Review* a analysé l'efficacité et la tolérance au diclofénac par voie orale à la dose de 50 mg, seul ou en association à un antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte^{1,a}. Les résultats montrent que le diclofénac est plus efficace que le placebo pour soulager la crise migraineuse. Deux heures après la prise du médicament, la douleur a complètement disparu chez un patient sur cinq, et a diminué d'intensité chez un peu plus de la moitié d'entre eux 22% et 55% ; avec placebo respectivement 11 % et 39 %). Les effets indésirables dans les études incluses étaient la plupart du temps légers et transitoires, et survenaient à une fréquence comparable par rapport au placebo.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse de RCT. Cinq études ont été incluses (1.356 participants, diclofénac 50 mg). Aucune n'évaluait la combinaison diclofénac + antiémétique. Les critères d'évaluation primaires étaient l'absence de douleur 2 heures après la prise et le soulagement de la douleur 2 heures après la prise. Seule 2 études ont fourni des données qui ont pu être regroupées pour ces critères. Deux heures après la prise du médicament, la douleur avait complètement disparu chez 22% des patients contre 11% sous placebo (NNT= 8,9 ; IC à 95% 6,7 à 13) et avait diminué d'intensité chez 55% d'entre eux contre 39% sous placebo (NNT= 6,2 ; IC à 95% 4,7 à 9,1). Les critères d'évaluation secondaires étaient la persistance de l'absence de douleur pendant 24 heures, la persistance du soulagement de la douleur pendant 24 heures et les effets indésirables. Après 24 heures, on a constaté un effet persistant pour l'absence de douleur chez 19% des patients sous diclofénac contre 0,8 % sous placebo (3 études, NNT= 9,5; IC à 95% 7,2 à 14). Dans les deux groupes, le risque de présenter au moins un effet indésirable n'était pas différent (RR=1,1 (IC à 95% 0,86 à 1,6)) et aucun effet indésirable sérieux n'est survenu.

Dans la fiche de transparence, on ne dispose que de peu de données sur l'efficacité du naproxène. Une *Cochrane Review* a analysé son efficacité par voie orale à la dose de 500 ou 825 mg, seul ou en association à un antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte^{2,a}. Deux heures après le traitement, la douleur avait complètement disparu chez 17 % des patients et avait diminué d'intensité chez 45 % d'entre eux (avec placebo respectivement 8 % et 29 %). Les effets indésirables étaient légèrement plus fréquents avec le naproxène par rapport au placebo.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse de 4 RCT (2149 participants). Aucune étude n'évaluait la combinaison naproxène + antiémétique. Les critères d'évaluation primaires étaient l'absence de douleur et le soulagement de la douleur 2 heures après la prise. La douleur avait complètement disparu chez 17 % des patients contre 8% sous placebo (NNT= 11 ; IC à 95% 8,7 à 17) et avait diminué d'intensité chez 45 % d'entre eux contre 29% sous placebo (NNT= 6,0 ; IC à 95% 4,8 à 7,9) deux heures après la prise du médicament. Les critères d'évaluation secondaires étaient la persistance de l'absence de douleur pendant 24 heures, la persistance du soulagement de la douleur pendant 24 heures et les effets indésirables. Après 24 heures, on a constaté un effet persistant pour l'absence de douleur chez 12 % des patients sous naproxène contre 7 % sous placebo (NNT= 19 ; IC à 95% 13 à 34) et un effet persistant pour un soulagement de la douleur chez 30 % des patients sous naproxène contre 18 % sous placebo (NNT= 8,3 ; IC à 95% 6,4 à 12). Le risque de présenter au moins un effet indésirable était supérieur sous naproxène (15 %

versus 12% sous placebo ; NNH=28 ; IC à 95% ; 15 à 130). Les données étaient insuffisantes pour analyser les effets indésirables sérieux.

Les associations de certains AINS avec un antiémétique ou d'autres traitements ont peu fait l'objet d'analyse spécifique, alors que l'on pourrait s'attendre à un effet synergique et/ou additif, comme ce qui a été démontré pour l'acide acétylsalicylique avec les antiémétiques³. Une *Cochrane Review* a évalué la combinaison du sumatriptan et du naproxène par rapport au placebo ou à une monothérapie par un de ces deux médicaments, dans le traitement de la crise migraineuse^{4,a}. La combinaison s'est avérée statistiquement supérieure au placebo et à chacun des traitements utilisés séparément, bien que la plus-value de la combinaison par rapport au sumatriptan seul ne soit pas importante. Un soulagement plus important des symptômes a été rapporté lorsque les médicaments étaient pris rapidement après le début de la crise migraineuse. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec le naproxène et le placebo qu'avec le sumatriptan et la combinaison.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse de RCT. Douze études ont été incluses (3.663 participants ont reçu un traitement combiné, 3.682 un placebo, 964 du sumatriptan seul et 982 du naproxène seul). Les critères d'évaluation primaires étaient l'absence de douleur et le soulagement de la douleur 2 heures après la prise. En comparaison avec le placebo, la combinaison avait permis une disparition complète de la douleur chez 28 % des patients qui au départ souffraient d'une crise modérée à sévère (4 études, NNT= 4,9 ; IC à 95% 4,3 à 5,7) et chez 50% des patients qui au départ souffraient d'une crise légère (8 études, NNT= 3,1 ; IC à 95% 2,9 à 3,5). Sous placebo, ces critères étaient respectivement à 7,7 % et 18 %. L'intensité de la douleur 2 heures après la prise de la combinaison avait diminué chez 58 % des patients contre 27 % sous placebo (4 études, NNT= 3,2 ; IC à 95% 2,9 à 3,6). Avec le sumatriptan seul, 23 % des patients ont expérimenté une disparition complète de la douleur contre 32 % des patients qui ont pris la combinaison (3 études, NNT= 10 ; IC à 95% 7,4 à 18, douleur au départ modérée à sévère). Avec le naproxène seul, 16 % des patients ont expérimenté une disparition complète de la douleur contre 32 % des patients qui ont pris la combinaison (3 études, NNT= 6,1 ; IC à 95% 5,0 à 7,9, douleur au départ modérée à sévère). Les effets indésirables faisaient partie des critères d'évaluation secondaires. En comparaison au placebo, le risque de présenter au moins un effet indésirable était supérieur avec la combinaison (RR= 2,0 ; IC à 95 % 1,6 à 2,4 ; NNH= 9,7 ; IC à 95 % 7,7 à 13, pour des douleurs qualifiées au départ de modérées à sévères). En comparaison au naproxène seul, le risque d'effets indésirables était également supérieur avec la combinaison (RR 1,8 ; IC à 95 % 1,5 à 2,1 ; NNH= 8,9 ; IC à 95 % 6,8 à 13). En comparaison avec le sumatriptan seul par contre, le risque d'effets indésirables n'était pas différent de celui avec la combinaison (RR=1,0 ; IC à 95 % 0,9 à 1,2).

Dans la Fiche de transparence, le paracétamol fait partie, avec l'acide acétylsalicylique, de la première étape de la prise en charge de la crise migraineuse. Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant évalué le paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse n'a retrouvé qu'une étude supplémentaire et ne modifie pas les conclusions précédentes⁵. Le paracétamol à la dose de 1 gramme est plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la crise migraineuse. Sur base de comparaisons indirectes, les auteurs considèrent que le paracétamol est un peu moins efficace que certains AINS et que l'acide acétylsalicylique. Etant donné la bonne tolérance au paracétamol, celui-ci peut néanmoins être utile dans le traitement de la crise migraineuse en cas de contre-indication ou d'intolérance aux AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

Une mise à jour de la *Cochrane Review* sur l'efficacité de l'ibuprofène dans la crise migraineuse a été publiée⁶. Il n'y a pas eu de nouvelles études incluses. Les conclusions ne changent pas à savoir que l'ibuprofène est un traitement efficace de la crise migraineuse, procurant un soulagement des symptômes 2 heures après la prise chez plus de la moitié des patients, mais la disparition complète de la douleur n'est présente que chez une minorité d'entre eux (20% avec 200mg et 27% avec 400mg).

Une mise à jour de la *Cochrane Review* sur l'efficacité de l'acide acétylsalicylique à la dose de 1.000 mg dans la crise migraineuse a été publiée⁷. Il n'y a pas eu de nouvelles études incluses. Les conclusions ne changent pas à savoir que l'acide acétylsalicylique à la dose de 1.000 mg est un traitement efficace de la crise migraineuse.

L'agence européenne des médicaments (EMA) a publié le 28 juin 2013 de nouvelles restrictions à l'usage de médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle⁸. Ils mentionnent un risque accru de fibrose et d'ergotisme en lien avec l'usage de ces dérivés. Ils recommandent de ne plus utiliser ces molécules dans la prévention de la crise migraineuse parce que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans cette indication.

Trois spécialités à base de dihydroergotamine ont été retirées du marché dans le courant de l'année 2013^{9, 10}. Les 2 premières sont des formes orales (Dihydergot® et Dystonal®) et la 3ème est une forme injectable (Dihydergot® ampoules i.m. – s.c.). Seule la dihydroergotamine sous forme nasale reste disponible sur le marché belge (Diergo®). C'est également la seule qui a fait l'objet d'études cliniques dans le traitement de la crise migraineuse avec un effet légèrement supérieur au placebo au prix de plus d'effets indésirables. Il reste également une spécialité à base d'ergotamine mais en association fixe à de la caféine (Cafergot®).

Prophylaxie non médicamenteuse

La neurostimulation transcutanée supra-orbitaire a fait l'objet d'une évaluation de son efficacité dans la prophylaxie migraineuse dans une petite étude clinique randomisée contrôlée dans 5 centres tertiaires belges^{11,a}. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe traité par stimulation vraie en comparaison au groupe traité par stimulation factice en ce qui concerne le premier critère d'évaluation primaire (différence du nombre moyen de jours avec migraine). Pour le second critère d'évaluation primaire (taux de répondeurs) par contre, il y a eu une différence significative en faveur de la stimulation vraie. Les limites méthodologiques de cette étude ne permettent pas une conclusion définitive.

- a. RCT en double aveugle, chez 67 patients recrutés dans 5 centres tertiaires belges de « clinique des céphalées ». Cette étude a fait l'objet d'une analyse critique dans Minerva¹². Les critères d'évaluation primaires étaient d'une part la différence du nombre moyen de jours avec migraine et d'autre part le taux de répondeurs (réduction de la fréquence des crises de plus de 50% entre le début et la fin de l'étude (3 mois)). Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe traité par stimulation vraie (SV) en comparaison au groupe traité par stimulation factice (SF) en ce qui concerne le premier critère d'évaluation primaire (différence du nombre moyen de jours avec migraine de 1,74 jours ($p = 0,054$) entre les 2 groupes). Pour le second critère d'évaluation primaire par contre, il y a eu une différence significative en faveur de la stimulation vraie (taux de répondeurs : 38,2% dans le groupe SV et 12,1% dans le groupe SF, $p = 0,023$)¹¹.

Prophylaxie médicamenteuse

Dans la fiche de transparence, le topiramate fait partie des choix disponibles, après les β -bloquants, pour la prévention de la crise migraineuse. Une *Cochrane Review* a évalué l'efficacité du topiramate dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte^{13,a}. Le topiramate à la dose de 100 mg/j réduit la fréquence des crises migraineuses mais ne semble pas plus efficace que d'autres traitements utilisés en prévention de la migraine (amitriptyline, flunarizine, propranolol). La dose de 200 mg ne semble pas plus efficace tout en présentant plus de risques d'effets indésirables. Dans 2 études (120 participants), le topiramate semblait montrer un avantage significatif, mais faible, par rapport à l'acide valproïque (la prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base d'acide valproïque en Belgique). Les effets

indésirables sont en général légers et bénins. Les paresthésies sont les effets indésirables les plus fréquents.

- a. Synthèse méthodique de 17 RCT avec méta-analyse. Les critères d'évaluation étaient la fréquence des crises de migraine, le taux de répondeurs (réduction de la fréquence des crises de plus de 50%), la qualité de vie et les effets indésirables. Par rapport au placebo, le topiramate a réduit la fréquence des crises en moyenne de 1,2 crises par 28 jours (différence moyenne pondérée : -1,2 ; IC à 95% -1,59 à -0,80 – analyse sur 9 RCT et 1.737 patients). Le topiramate double le taux de répondeurs par rapport au placebo (RR 2,02 ; IC à 95% 1.57 à 2.60 ; NNT= 4 ; IC à 95% 3 à 6 – analyse sur 9 RCT et 1.190 patients). L'analyse séparée pour les différentes doses (50, 100 et 200mg) a montré que seules les doses de 100 et 200mg réduisaient la fréquence des crises de façon significative, avec une différence moyenne pondérée similaire (-1,15 ; IC à 95% de -1,58 à -0,71 pour la dose de 100mg ; six études ; 1.620 patients et -0,94 ; IC à 95% -1,53 à -0,36 pour la dose de 200mg ; cinq études ; 804 patients). Une méta-analyse de 3 études avec comparaison directe entre les doses de 100 et 200 mg suggère qu'il n'y a pas de différence d'efficacité. Aucune différence non plus dans la comparaison avec l'amitriptyline (OR= 0,68 ; IC à 95% 0.44 à 1.05 pour le taux de répondeurs ; 1 étude, 330 patients), le flunarizine (OR= 0,83 ; IC à 95% 0,34 à 2,03 pour le taux de répondeurs ; 1 étude, 83 patients), le propranolol (OR 1,32 IC à 95% de 0.82 à 2.13 pour le taux de répondeurs ; 2 études, 342 patients), la relaxation (OR 0,88 IC à 95% de 0.27 à 2,81 pour le taux de répondeurs ; 1 étude, 61 patients). Léger avantage du topiramate sur le valproate (différence moyenne -0.90 ; IC à 95% -1.58 à -0.22 pour la fréquence des crises ; 2 études, 120 patients) et meilleur effet de la relaxation sur la qualité de vie en lien avec la migraine par rapport au topiramate (différence moyenne de -1.50 ; IC à 95% -2.45 à -0.55). En ce qui concerne les effets indésirables, au moins 3 études en rapportent, et ils sont plutôt légers et qualifiés de bénins (anorexie, fatigue, troubles de la mémoire, nausées, paresthésies, dysgueusie et perte de poids). Par rapport au placebo, ils sont tous plus fréquents à la dose de 100mg (sauf les nausées) avec des NNH qui varient entre 3 (paresthésies) et 25 (fatigue et troubles de la mémoire). A la dose de 200 mg, les différences de risque sont encore plus grandes avec des NNH qui varient entre 2 (paresthésies) et 17 (nausées).

Une *Cochrane Review* a étudié l'efficacité de la gabapentine et de la prodrogue gabapentine énacarbil par rapport au placebo dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte^{14,a}. Ces antiépileptiques ne semblent pas plus efficaces qu'un placebo, et leurs effets indésirables sont fréquents (surtout vertiges et somnolence). La prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base de gabapentine en Belgique.

- a. Synthèse méthodique de six RCTs (cinq avec la prégabaline et une avec la prodrogue) avec méta-analyse. Les critères d'évaluation étaient la fréquence des crises, le taux de répondeurs (réduction de la fréquence des crises de plus de 50%), la qualité de vie et les effets indésirables. Aucun effet significatif sur la réduction de la fréquence des crises n'a été démontré avec la gabapentine (4 études, 351 patients, 900-1800mg/j). Pour le critère « taux de répondeurs », l'analyse combinée de 2 études (235 patients, 1800 à 2400 mg/j) ne montre pas d'effet significatif de la gabapentine pour le critère « taux de répondeurs ». L'étude (523 patients) qui a comparé la prodrogue gabapentine énacarbil à la dose titrée entre 1.200 et 3.000 mg n'a pas non plus montré de différence par rapport au placebo en ce qui concerne le taux de répondeurs. Il y a eu plus de somnolence (différence de risque de 0,11 ; IC à 95% 0,03 à 0,18 ; analyse sur 293 patients) et de vertiges (différence de risque de 0,15 ; IC à 95% 0,08 à 0,22 ; analyse sur 382 patients) sous gabapentine par rapport au placebo.

La FDA a publié un communiqué de sécurité à propos de l'usage du valproate de sodium et ses dérivés (acide valproïque et divalproex sodium)¹⁵. Il devient contre-indiqué en prophylaxie antimigraineuse chez la femme enceinte. Une étude récente a évoqué un QI diminué chez les enfants dont la mère a utilisé ces médicaments pendant la grossesse en comparaison à des enfants dont la mère a utilisé d'autres antiépileptiques (*NEAD Study*). Le valproate dans la

migraine chez la femme enceinte change de catégorie : il passe à « X » (le rapport bénéfice/risque chez la femme enceinte est clairement défavorable).

Traitement prophylactique chez l'enfant et l'adolescent

Une étude a montré la supériorité d'une combinaison d'amitriptyline avec une thérapie cognitive et comportementale en comparaison à la combinaison d'amitriptyline à de simples séances d'éducation sur la migraine : le nombre de jours avec céphalées était significativement réduit¹⁶.

- a. 135 jeunes âgés de 10 à 17 ans ont été inclus dans cette étude. Après 20 semaines, le nombre de jours avec céphalées était réduit de 11,5 jours dans le groupe TCC et de 6,8 jours dans le groupe « éducation migraine ». La différence de 4,7 jours est significative (IC à 95% ; 1,7-7,7 ; p=0,002)

¹⁶

Références :

1. Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008783. DOI: 10.1002/14651858.CD008783.pub3.
2. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009455. DOI: 10.1002/14651858.CD009455.pub2.
3. Chessman AW. ACP Journal Club. Review: Approved and some off-label preventive drugs reduce migraine frequency in episodic migraine. Ann Intern Med 2013;159:Jc11. DOI: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-02011.
4. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD008541. DOI: 10.1002/14651858.CD008541.pub2.
5. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008040. DOI: 10.1002/14651858.CD008040.pub3.
6. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008039. DOI: 10.1002/14651858.CD008039.pub3.
7. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub3.
8. EMA. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives. European Medicines Agency 2013, June 28.
9. CBIP. Informations récentes décembre 2013: ceftaroline fosamil, décitabine, lixisénatide, dihydroergotamine par voie orale, kétoconazole par voie orale, ritodrine par voie orale. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:5-6.
10. CBIP. Informations récentes avril 2013. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:43.
11. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. Neurology 2013;80:697-704, Feb 19. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182825055.
12. Henrard G. Un stimulateur externe pour prévenir la migraine ? Minerva 2014;13:10-1. Comment on: Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. Neurology 2013;80:697-704.
13. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD010610. DOI: 10.1002/14651858.cd010610.
14. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD010609. DOI: 10.1002/14651858.cd010609.

15. FDA. Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. FDA Drug Safety Communication 2013, 05-06.
16. Joffe A. Cognitive Behavioral Therapy Plus Amitriptyline for Pediatric Chronic Migraine. Journal Watch 2014, January 14. Comment on: Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2622-30. DOI: 10.1001/jama.2013.282533; Connelly M. Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Pediatric Chronic Migraine. JAMA. 2013;310(24):2617-2618. doi:10.1001/jama.2013.282534.

Obésité

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

Epidémiologie

Une méta-analyse d'études observationnelles a étudié la question de savoir si l'IMC était un facteur de risque indépendant de maladies cardio-vasculaires, ou si des anomalies métaboliques (tour de taille, taux de triglycérides accru, faible HDL, hypertension, diabète, glycémie accrue à jeun) jouent ici un rôle en tant que facteurs de médiation. Il ressort des résultats que les personnes obèses sans anomalies métaboliques présentaient un risque accru de maladies cardio-vasculaires et de mortalité (RR = 1,24, IC à 95 % 1,02 à 1,55). En revanche, le risque de maladies cardio-vasculaires et de mortalité n'était pas accru chez les personnes en surpoids (IMC 25-30) mais sans anomalies métaboliques^{1, 2}. Une limite de la méta-analyse est que la plupart des études incluses n'informaient pas sur le style de vie et l'évolution du poids, se limitaient aux critères d'évaluation « mortalité » et « accidents cardio-vasculaires », et n'ont pas étudié de personnes âgées³.

Traitement non médicamenteux

Régime diététique et interventions sur le style de vie

Dans une étude randomisée chez 144 adultes en surpoids ou obèses, le nombre de patients ayant obtenu une perte de poids cliniquement significative d'au moins 10 % était plus grand – contrairement à ce qui avait été prévu – après un an de régime *Weight Watchers* (37 %) qu'après une association du régime *Weight Watchers* avec une intervention comportementale, consistant en des réunions de groupe, un régime hypocalorique et une activité physique (15 %). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que proposer deux programmes peut prêter à confusion⁴.

Dans les études, les patients psychiatriques sont généralement exclus. Une étude randomisée a étudié une intervention comportementale ayant été conçue spécialement pour cette population (patients ambulants atteints entre autres de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression). Après 18 mois, une perte de poids supplémentaire d'environ 3 kg était obtenue

avec l'intervention, en comparaison avec le groupe témoin ayant reçu des informations en matière de santé, sur des thèmes autres que l'alimentation ⁵.

Prévention

Dans une étude randomisée chez des enfants âgés entre 5 et 12 ans, de poids normal, la prise de poids était limitée de manière statistiquement significative après 18 mois lorsque, à l'école, les boissons sucrées étaient remplacées par des boissons à faible teneur en calories et sans sucre (6,35 kg contre 7,37 kg dans le groupe témoin)⁶.

Dans une mise à jour de 2012, on mentionnait déjà qu'une intervention préventive sur le style de vie avait un effet sur le style de vie de jeunes enfants, mais un effet sur l'IMC n'a pas encore pu être démontré. Ceci est confirmé dans une nouvelle étude randomisée : des interventions dans un stade précoce de l'enfance, qui s'orientent vers les parents, semblent influencer le style de vie à court terme, sans effet prouvé sur l'IMC. Des études avec un suivi à plus long terme sont nécessaires ^{a, 7}.

- a. Dans une RCT, 241 enfants dont les parents recevaient des conseils diététiques pendant les 15 premiers mois de vie, ont été comparés à 239 enfants recevant les soins habituels. Les enfants dans le groupe d'intervention consommaient moins de sucreries et regardaient moins la télévision à la fin de l'intervention que les enfants dans le groupe témoin. On n'a pas observé de différences en termes d'IMC à l'âge de 20 mois. Dans une autre RCT orientée vers les mères de jeunes enfants, les constats étaient similaires ⁷.

Traitement médicamenteux

D'après une synthèse méthodique, tous les médicaments étudiés dans le traitement de l'obésité (toujours en association avec des adaptations du style de vie) aboutissent après 1 an à une perte de poids significativement plus grande que le placebo ^a. La perte de poids supplémentaire comparée à celle du placebo varie entre environ 3 % avec l'orlistat et la lorcaserine, et 9 % avec une dose élevée de phentermine-topiramate en libération prolongée ⁸. La lorcaserine et l'association phentermine-topiramate ne sont pas disponibles en Belgique. La demande qui avait été introduite pour lancer la lorcaserine en Europe a été retirée par la firme en raison d'un rapport coût/bénéfice négatif ^{9,10}. Le nombre de patients dont la perte de poids est cliniquement significative (au moins 5 % du poids initial) varie entre 35 % et 73 % avec l'orlistat, entre 37 % et 47 % avec la lorcaserine, et entre 67 % et 70 % avec l'association phentermine-topiramate. Tous les produits aboutissent à une diminution des facteurs de risque métaboliques; on n'a pas observé de diminution de la morbidité et mortalité cardio-vasculaires. Des études à long terme évaluant l'évolution du poids et l'innocuité sont nécessaires.

- a. La synthèse méthodique incluait 15 études contrôlées par placebo (n = 9.561) portant sur l'orlistat, qui rapportaient la perte de poids après 1 an. La perte de poids moyenne était de 3,4 kg (3,1 %) avec l'orlistat à 120 mg comparé au placebo, et de 2,5 kg avec l'orlistat à 60 mg. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 35 à 73 % des patients ayant pris de l'orlistat (contre 21 à 45% avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % par 14 à 41% des patients (contre 4 à 21% avec le placebo). Une méta-analyse de 3 études (n = 6.638) sur la lorcaserine rapportait la perte de poids après 1 an, qui dépassait en moyenne, avec la lorcaserine (2 x 10 mg/j), de 3,2 kg (3,2%) celle associée

au placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 37 à 47 % des patients ayant pris de la lorcasérine (contre 16 à 25 % avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % par 16 à 23 % des patients (contre 4 à 10 % avec le placebo).

Deux études (n = 3.754) ont rapporté des informations sur la perte de poids avec l'association phentermine-topiramate après 1 an. Dans la première étude, la dose la plus élevée (15/92 mg) était associée à une perte de poids de 10,9 % en moyenne, contre 1,6 % avec le placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 67 % (contre 17 % avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % par 47 % (contre 7 % avec le placebo). Dans la deuxième étude, la perte de poids moyenne s'élevait à 8,1 kg (7,8 %) avec la dose recommandée (7,5/46 mg) et à 10,2 kg (9,8 %) avec la dose la plus élevée, contre 1,4 kg (1,2 %) avec le placebo. Une perte de poids d'au moins 5 % a été obtenue par 62 % avec la dose recommandée, et par 70 % avec la dose élevée (contre 21 % avec le placebo); une perte de poids d'au moins 10 % était obtenue par respectivement 37 % et 48 % (contre 7 % avec le placebo).

Le picolinate de chrome n'est pas enregistré comme médicament mais il est néanmoins vendu en Europe en tant que produit minceur. Une *Cochrane review* a constaté une perte de poids supplémentaire de 1,1 kg (IC à 95 % 0,4 à 1,7) en comparaison avec le placebo (6 RCT, n = 392, durée de 12 à 16 semaines). On peut douter de l'impact clinique de cet effet, et les études étaient de faible qualité ¹¹.

Chirurgie bariatrique

Les résultats d'une étude de cohorte prospective ont été publiés dans le *Journal of the American Medical Association*. L'étude a assuré le suivi de 2.458 adultes obèses (IMC médian 45,9) jusqu'à trois ans après une intervention bariatrique et a constaté une perte de poids considérable: après un bypass gastrique de Roux-en-Y (n = 1.691), la perte de poids médiane était de 31,5 % (IC à 95 % 24,6 à 38,4), après la mise en place d'un anneau gastrique (n = 588), la perte de poids médiane était de 15,9 % (IC à 95 % 7,9 % à 23,0 %) ¹². Il convient toutefois de considérer ce bénéfice dans le contexte global des effets indésirables et la nécessité de nouvelles interventions chirurgicales ¹³. Le nombre de décès était de 0,9 % après un bypass gastrique de Roux-en-Y et de 0,8 % après la mise en place d'un anneau gastrique; resp. 0,3 % et 17,5 % des patients ont dû subir à nouveau une intervention bariatrique ¹². Aucune information n'était fournie concernant l'incidence des autres effets indésirables tels que déficience nutritionnelle, '*internal hernia*' et '*marginal ulcers*' ¹³.

Une synthèse méthodique d'études randomisées a constaté une perte de poids plus importante et une plus grande rémission du diabète après une chirurgie bariatrique (en monothérapie ou en association à un autre traitement) qu'après un traitement non bariatrique (régime diététique, efforts physiques, intervention sur le style de vie, médicaments) dans l'obésité ^a ¹⁴. Il n'y avait pas de décès après la chirurgie mais 8 % des personnes ont dû subir une nouvelle intervention. La période de suivi des études durait maximum 2 ans, ce qui est court pour évaluer à terme les conséquences de la chirurgie ¹⁵.

- a. La méta-analyse incluait 11 RCT (n = 796) menées chez des patients obèses (IMC moyen variant entre 30 et 52), avec un suivi durant au moins 6 mois (5 ne concernaient que des patients diabétiques de type 2). Dans 4 études, les personnes subissant une chirurgie bariatrique recevaient le même traitement non bariatrique que les patients ne subissant pas d'intervention chirurgicale.

Les personnes ayant subi une chirurgie bariatrique perdaient plus de poids que les personnes qui recevaient un autre traitement (différence moyenne -25,9 kg; IC à 95 % -30,9 à -21,0). Le nombre de personnes présentant une rémission du diabète de type 2 était également plus grand dans le premier groupe (RR = 22,1; IC à 95 % 3,2 à 154,3). Il n'y a pas eu de décès ou d'accidents cardio-vasculaires après la chirurgie. L'effet indésirable le plus fréquent après la chirurgie était une carence en fer accompagnée d'anémie (15 % des personnes ayant subi une autre intervention bariatrique que l'anneau gastrique) et le fait de devoir subir une nouvelle intervention chirurgicale (8 %).

Effets indésirables

Des inquiétudes avaient surgi au sujet d'un lien éventuel entre l'orlistat et une insuffisance hépatique grave, mais on mentionnait déjà dans une mise à jour précédente de la Fiche de transparence qu'une synthèse de l'Agence européenne des médicaments (EMA) n'avait pas relevé de lien causal. Ceci a été confirmé dans une nouvelle étude de séries de cas menée au Royaume-Uni auprès d'environ 95.000 consommateurs d'orlistat^{16, 17}. L'incidence d'une insuffisance hépatique aiguë durant les 90 premiers jours de prise n'était pas plus élevée que durant les 90 jours précédant la prise (rate ratio de 1,02; IC à 95 % 0,67 à 1,56).

D'après une grande étude de cohorte (n = 194.000) menée au Royaume-Uni, l'orlistat n'était pas associé, à court terme, à un risque accru de cancer colorectal, comme cela avait été suggéré dans des études précédentes¹⁸. Le plan d'étude rétrospectif et la durée de suivi de 3 ans seulement font qu'un tel risque ne peut pas être totalement exclu à partir de ces seules données

¹⁹.

Références

1. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758-69. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
2. Moloo J. Is Metabolically Healthy Overweight or Obesity a Myth? *NEJM Journal Watch* 2014, January 9. Comment on: Kramer CK et al. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis of the effect of body mass index and metabolic status phenotypes on all-cause mortality and cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2013 Dec 3; 159:758. (<http://annals.org/article.aspx?articleid=1784291>)
3. Hill JO, Wyatt HR. The myth of healthy obesity. *Ann Intern Med* 2013;159:789-90. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00016.
4. Kahan S, Osborn R. ACP Journal Club. Weight loss was greater with Weight Watchers than with a behavioral program plus Weight Watchers. *Ann Intern Med* 2013;159:Jc5. DOI: 10.7326/0003-4819-159-10-201311190-02005.
5. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013;368:1594-602. DOI: 10.1056/NEJMoa1214530.
6. Johnson RK. Children gain less weight and accumulate less fat when sugar-free, non-caloric beverages are substituted for sugar-sweetened beverages. *Evid Based Med* 2013;18:185-6, Oct. Comment on: de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, et al. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;367:1397-406., DOI: 10.1136/eb-2012-101137.
7. Bell LM. A Parent-Focused Intervention to Reduce Childhood Obesity *NEJM Journal Watch* 2013, April 3. Comment on: Campbell KJ et al. A parent-focused intervention to reduce infant obesity risk behaviors: A randomized trial. *Pediatrics* 2013 Apr; 131:652. (<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2576>), DOI: 10.1542/peds.2012-2576.

8. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311:74-86. DOI: 10.1001/jama.2013.281361.
9. EMA. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). European Medicines Agency 2013, 30 May.
10. Prescrire R. Lorcaserine. Obésité : prise de risque inacceptable. *La Revue Prescrire* 2014.
11. Tian H, Guo X, Wang X, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010063, Nov 29. DOI: 10.1002/14651858.CD010063.pub2.
12. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013;310:2416-25. DOI: 10.1001/jama.2013.280928.
13. Ikramuddin S, Livingston EH. New insights on bariatric surgery outcomes. *JAMA* 2013;310:2401-2. DOI: 10.1001/jama.2013.280927.
14. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934. DOI: 10.1136/bmj.f5934.
15. Mueller PS. Bariatric Surgery Is Superior to Medical Management for Weight Loss. *NEJM Journal Watch* 2013, November 21. Comment on: Gloy VL et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013 Oct 22; 347:f5934. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5934>), DOI: 10.1136/bmj.f5934.
16. Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, et al. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2013;346:f1936. DOI: 10.1136/bmj.f1936.
17. Wilding J. Orlistat: should we worry about liver inflammation? *BMJ* 2013;346:f2777. DOI: 10.1136/bmj.f2777.
18. Hong JL, Meier CR, Sandler RS, et al. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ* 2013;347:f5039. DOI: 10.1136/bmj.f5039.
19. Mueller PS. Orlistat Is Not Associated with Excess Colorectal Cancer Risk in the Short Term *NEJM Journal Watch* 2013, September 26. Comment on: Hong JL, Meier CR, Sandler RS, et al. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;347:f5039, DOI: 10.1136/bmj.f5039.

Ostéoporose

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

Traitement médicamenteux

Une méta-analyse dans le *Lancet* sur l'effet des suppléments de **vitamine D** chez des adultes sains (des femmes principalement) d'âge moyen a seulement relevé une augmentation limitée de la DMO au niveau du col du fémur (bénéfice de 0,8 %, IC à 95 % 0,2 à 1,4). Le bénéfice observé n'était pas lié à l'association éventuelle de calcium à la vitamine D, ni à la durée du traitement ou à l'âge^{1,2}. L'étude n'a pas été menée auprès d'une population à risque et il n'y avait pas de données concernant les fractures. Il n'est pas possible de tirer des conclusions de cette étude quant à l'utilité des suppléments de vitamine D chez les personnes à risque élevé de fractures.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait que l'association **calcium + vitamine D** a un effet légèrement protecteur sur les fractures chez les patients ostéoporotiques. Une étude de suivi de l'étude *Women's Health Initiative* a évalué l'effet de l'association calcium + vitamine D chez des femmes postménopausées jusque 5 ans après l'arrêt du traitement. Les résultats

étaient décevants^{a, 3, 4}. Le message de la Fiche de transparence reste donc inchangé: 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 à risque élevé de carence et chez les patients recevant un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose. Les médicaments contre l'ostéoporose doivent toujours être associés à du calcium et de la vitamine D.

- a. Une étude post-intervention chez 30.000 femmes ayant participé à la *Women's Health Initiative RCT* qui avait duré 7 ans, a évalué l'effet de l'association « calcium (1 g) + vitamine D (400 UI) » jusque 5 ans après l'arrêt du traitement. Quel que soit le critère d'évaluation (incidence des fractures de la hanche, cancer colorectal, cancer du sein invasif, maladies cardio-vasculaires ou mortalité totale), le traitement combiné ne s'avérait pas supérieur au placebo. Une analyse post hoc sur la durée totale d'étude (RCT + étude post-intervention) a toutefois relevé une incidence plus faible de fractures vertébrales et de cancer du sein in situ.

Une synthèse méthodique sur le **dénosumab** n'a pu inclure que l'étude *Freedom* que nous avons déjà abordée précédemment, pour le critère d'évaluation « fractures »^{a,5}. Quatre études n'ont rapporté que la DMO comme critère d'évaluation, et il en ressort que le dénosumab est supérieur à l'acide alendronique, la différence étant statistiquement significative. Par contre, le dénosumab était également associé à un risque accru d'infections urinaires, d'infections sévères et d'eczéma, en comparaison avec le placebo ou l'acide alendronique. En raison des effets indésirables potentiellement graves, la prudence reste de mise avec le dénosumab.

Il ressort de données post-marketing que le dénosumab est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère et parfois fatale. Il est conseillé de surveiller régulièrement la calcémie pendant le traitement, en particulier chez les personnes à risque accru (tels les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min) et les patients sous dialyse⁶. Dans le RCP, on recommande des suppléments de calcium et de vitamine D chez les patients sous dénosumab.

- a. Freedom studie : RCT ouverte, incluait 833 femmes postménopausées ayant une faible densité osseuse et ayant déjà reçu un traitement par biphosphonates auparavant. Le dénosumab administré à raison de 60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois, a été comparé avec l'acide ibandronique (un biphosphonate oral) à raison de 150 mg/mois. Toutes les femmes prenaient quotidiennement au moins 500 mg de calcium et 800 UI de vitamine D. On n'a pas rapporté de critères d'évaluation forts. La densité osseuse de la hanche (critère d'évaluation primaire) augmentait après 12 mois de 2,3 % avec le dénosumab, contre 1,1 % avec l'acide ibandronique (différence de 1,1 %; IC à 95 % 0,8 à 1,5 ; p<0,001). La densité osseuse du col de fémur augmentait respectivement de 1,7 % et 0,7 % (différence de 1 %, p<0,001); la densité osseuse de la colonne vertébrale augmentait respectivement de 4,1 % et 2,0 % (différence de 2,1 %, p<0,001). Il n'y avait pas de données sur les fractures. L'incidence des effets indésirables graves (e.a. infections, pathologies malignes, troubles cardiaques) était de 9,5 % avec le dénosumab, contre 5,4 % avec l'acide ibandronique (p=0,046).

Une RCT ouverte menée chez des femmes postménopausées ayant arrêté de prendre un biphosphonate ou dont l'observance thérapeutique était mauvaise, a constaté une augmentation plus importante de la densité osseuse de la hanche (critère d'évaluation primaire) après un an de traitement par dénosumab (+2,3%), par rapport à l'acide ibandronique (+1,1%), la différence étant statistiquement significative^{a, 7, 8}. On peut douter de l'impact clinique de cette différence et on ignore ce que cela signifie en termes de risque de fractures. L'étude montre seulement que le passage au dénosumab après un traitement par biphosphonates aboutit à une plus grande densité osseuse, vu que toutes les femmes avaient reçu auparavant un traitement par biphosphonates. Cette constatation ne surprend pas, étant donné qu'avec les biphosphonates, un plafond est atteint après un certain temps au niveau de la densité osseuse⁷.

Le **tériparatide** a des indications limitées en raison d'effets indésirables graves potentiels. Une étude randomisée a comparé l'association « tériparatide + dénosumab » avec une monothérapie

par téraparatide ou dénosumab⁹. Après un an, l'association aboutissait à une augmentation plus importante, statistiquement significative, du critère d'évaluation primaire « DMO de la colonne vertébrale », à savoir de 9,1 % avec l'association, contre 6,2 % avec le téraparatide et de 5,5 % avec le dénosumab. Le bénéfice de l'association s'avérait également supérieur sur le DMO du col du fémur et de la hanche. On ignore ce que cela signifie en termes de risque de fractures. On ne connaît pas non plus le profil d'efficacité et d'innocuité de l'association à long terme^{10, 11}.

Le profil d'efficacité et d'innocuité du **romozumab** par voie sous-cutanée, un anticorps monoclonal humain non enregistré en Belgique, a été comparé avec l'alendronate par voie orale ou le téraparatide par voie sous-cutanée dans une RCT de phase 2 contrôlée par placebo menée auprès de 419 femmes postménopausées ayant une faible DMO¹². Après un an, la DMO avait plus fortement augmenté dans le groupe traité par romozumab que dans les autres groupes. Des études concernant l'effet sur le risque de fractures et l'innocuité à long terme sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place de ce produit dans le traitement de l'ostéoporose.

Effets indésirables

Dans des mises à jour précédentes de la Fiche de transparence, on signalait que l'utilisation d'une dose élevée de **calcium** (1 g ou plus) pourrait être associée à un risque de maladies cardio-vasculaires. Une étude de cohorte prospective chez des personnes d'âge moyen, avec une durée de suivi de 12 ans en moyenne, a constaté un risque accru de mortalité cardio-vasculaire chez les hommes mais pas chez les femmes^{a, 13, 14}.

- a. Une étude de cohorte prospective a suivi 388.229 américains (âgés entre 50 et 71 ans) pendant en moyenne 12 ans. Chez les hommes, la prise de suppléments de calcium (1 g ou plus versus pas de calcium) était associée à un risque accru de décès cardio-vasculaire en général (RR=1,20 ; IC à 95 % 1,05 à 1,36) et de mortalité cardiaque en particulier (RR=1,19 ; IC à 95 % 1,03 à 1,37). Chez les femmes, on n'a pas observé de différence statistiquement significative au niveau du risque de mortalité cardio-vasculaire (RR=1,06 ; IC à 95 % 0,96 à 1,18).

Certaines données indiquant un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires graves lié à l'usage du **ranélate de strontium**, l'Agence européenne des médicaments, l'EMA, a recommandé quelques mesures restrictives. Le risque cardio-vasculaire vient se rajouter au risque connu depuis longtemps de thromboembolie veineuse et d'éruptions cutanées. Le ranélate de strontium n'a qu'une place très limitée dans le traitement de l'ostéoporose¹⁵.

Références

1. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-55. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61647-5.
2. Rosen CJ. Vitamin D supplementation: bones of contention. *Lancet* 2014;383:108-10. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61721-3.
3. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:915-29, Nov. DOI: 10.1089/jwh.2013.4270.
4. Moore AA. Calcium and Vitamin D: Big Tablets, Little Yield? *NEJM Journal Watch* 2013, December 6. Comment on: Cauley JA et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health

- outcomes five years after active intervention ended the Women's Health Initiative. J Womens Health (Larchmt) 2013 Nov; 22:915. (<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2013.4270>), DOI: 10.1089/jwh.2013.4270.
5. Michiels B. Traitement de l'ostéoporose : dénosumab? Miverva 2013;12:123-4. Comment on: Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, et al. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. Reumatol Clin 2013;9:42-52.
 6. Anonymous. Denosumab and severe hypocalcaemia. Australian Prescriber 2013;36:60.
 7. Moore AA. Denosumab vs. Ibandronate: Which Works Better? NEJM Journal Watch 2013, June 13. Comment on: Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. Obstetrics and gynecology 2013;121:1291-9, DOI: 10.1097/AOG.0b013e318291718c.
 8. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. Obstet Gynecol 2013;121:1291-9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318291718c.
 9. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet 2013;382:50-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60856-9.
 10. Soloway B. Combined Teriparatide and Denosumab Is More Effective Than Either Drug Alone NEJM Journal Watch 2013, May 28. Comment on: Tsai JN et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study randomised trial. Lancet2013May15; [e-pub ahead of print]. ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60856-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9)), DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9.
 11. Eastell R, Walsh JS. Is it time to combine osteoporosis therapies? Lancet 2013;382:5-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60984-8.
 12. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. N Engl J Med 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1305224.
 13. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. JAMA Intern Med 2013;173:639-46. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3283.
 14. Larsson SC. Are calcium supplements harmful to cardiovascular disease? JAMA Intern Med 2013;173:647-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3769.
 15. BCFI. Mesures restrictives en cas de prescription de ranélate de strontium. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:35.

Sevrage tabagique

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

Évolution naturelle

Il ressort d'une étude de cohorte prospective, menée à grande échelle, que, chez les femmes, le fait d'arrêter de fumer à l'âge de 40 ans diminue de 90 % le risque de décès dû à des maladies liées au tabagisme sur une période de 12 ans. Chez les femmes arrêtant de fumer à l'âge de 50 ans, le risque diminue de deux tiers^{a, 1, 2}.

- a. Dans l'étude *Million Women Study*, 1,2 millions de femmes ont été suivies pendant 12 ans dans le cadre de leur tabagisme et d'autres données socio-démographiques et de santé. Six pour cent des femmes sont décédées durant la période de suivi. Le risque de décès était trois fois plus grand

chez les fumeuses, par rapport au femmes n'ayant jamais fumé (RR = 2,76; IC à 95 % 2,71 à 2,81). Les maladies les plus fréquemment observées chez les fumeuses étaient le cancer du poumon ou autres maladies du poumon, des maladies cardiaques et des AVC. Les femmes ayant arrêté de fumer à l'âge de 50 ans, avaient 2/3 moins de chances de décéder suite à des maladies liées au tabagisme, en comparaison avec les femmes continuant de fumer. Les femmes ayant arrêté de fumer à l'âge de 40 ans avaient 90 % moins de chances de décéder suite à des maladies liées au tabagisme, et chez les femmes ayant arrêté de fumer à l'âge de 30 ans, le risque diminuait de 97 %.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait déjà que le sevrage tabagique diminue le risque cardio-vasculaire. L'un des problèmes qui se posent en cas de sevrage tabagique est la prise de poids qui y est associée (en général entre 3 et 6 kg), ce qui peut annuler le bénéfice cardio-vasculaire. Ce type d'effet négatif n'a pas pu être constaté dans une étude de cohorte prospective menée aux Etats-Unis^{a,3,4}.

- a. 3.251 participants de la '*Framingham Heart Study*' qui ne présentaient pas de pathologie cardio-vasculaire à l'inclusion dans l'étude, ont été suivis dans le cadre de l'incidence d'évènements cardio-vasculaires sur une période de 6 ans et en fonction de la prise de poids pendant les 4 premières années après le sevrage tabagique. Durant la période de suivi, la prévalence du tabagisme diminuait de 31 % à 13 %. En comparaison avec les fumeurs, le *hazard ratio* pour des évènements cardio-vasculaires avait diminué de 53 % chez les personnes venant d'arrêter de fumer et de 54 % chez les personnes ayant arrêté de fumer depuis un certain temps déjà. L'incidence des évènements cardio-vasculaires restait inchangée après la correction pour la prise de poids éventuelle.

Un argument contre le sevrage tabagique est l'inquiétude d'un effet négatif sur le bien-être psychique. Le contraire ressort d'une méta-analyse d'études observationnelles (durée de suivi de 6 à 12 mois): le sevrage tabagique est associé à une meilleure évolution en termes d'anxiété, de dépression, de stress, de qualité de vie psychique et d'affects positifs, en comparaison avec le fait de continuer à fumer, même chez les personnes présentant une problématique psychiatrique^{5,6}.

Traitement non médicamenteux de sevrage tabagique

Une mise à jour de la *Cochrane Review* concernant l'effet des conseils fournis par le médecin pour arrêter de fumer, a trouvé de nouvelles études mais les conclusions restent inchangées: des conseils minimaux ont un effet limité mais statistiquement significatif; des conseils plus intensifs s'avèrent un peu plus efficaces que les conseils minimaux mais exigent plus d'efforts⁷.

Des conseils proactifs par téléphone aux personnes ayant contacté un numéro d'appel de service d'aide au sevrage tabagique, augmentent les chances de réussite d'après une *Cochrane Review*⁸.

L'environnement de travail est un contexte intéressant pour proposer des interventions visant le sevrage tabagique, étant donné qu'on peut y atteindre de grands groupes de personnes. Il ressort d'une mise à jour d'une *Cochrane Review* sur les interventions de sevrage tabagique sur le lieu de travail que la thérapie de groupe, des conseils individuels, des interventions pharmacologiques et des programmes combinés étaient efficaces⁹. Des programmes d'auto-assistance n'avaient aucun effet, et de même, les incitations (sauf dans 1 étude positive) n'augmentaient pas les chances de réussite du sevrage tabagique.

Dans une étude randomisée, une simple intervention auprès de fumeurs pendant leur séjour à l'hôpital aboutissait après 4 semaines à deux fois plus d'abstinences que les soins habituels

(38 % contre 17 %). La différence n'était pas statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par les réticences contre une intervention de sevrage tabagique dans le service d'oncologie^a. Après 6 mois, le nombre de succès dans les deux groupes avait fortement diminué, 19 % patients ayant arrêté de fumer dans le groupe d'intervention, contre 9 % dans le groupe témoin (différence non statistiquement significative)^{10, 11}.

- a. La RCT ouverte a randomisé les différents services d'un hôpital britannique entre un groupe d'intervention et un groupe témoin. Dans le groupe d'intervention (n = 264), tous les fumeurs ont reçu une fois des conseils en matière de sevrage tabagique, un accompagnement personnel de sevrage tabagique + traitement médicamenteux pendant leur hospitalisation. Après leur sortie, on leur a offert de les renvoyer vers un soutien ambulatoire et l'accompagnateur de sevrage tabagique les a contactés une fois par téléphone. Dans le groupe ayant reçu les soins habituels (n = 229), les conseils d'arrêter de fumer étaient laissés à l'initiative des prestataires de soins (46 % ont finalement reçu le conseil d'arrêter). Après 4 semaines, 38 % des patients du groupe d'intervention avaient complètement arrêté, contre 17 % dans le groupe témoin (critère d'évaluation primaire; OR = 2,10; IC à 95 % 0,96 à 4,61; p = 0,06). Lorsque le service d'oncologie, qui faisait partie du groupe d'intervention, n'était pas pris en compte dans l'analyse, les pourcentages de sevrage tabagique après 4 semaines s'élevaient à 42 % contre 17 % (OR = 2,71; IC à 95 % 1,33 à 5,54). Après 6 mois, le pourcentage de réussite avait diminué dans les deux groupes, et la différence entre le groupe d'intervention et le groupe témoin ne s'avérait plus statistiquement significative (OR = 1,53; IC à 95 % 0,60 à 3,91, p = 0,37).

Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant comparé l'efficacité d'un arrêt progressif de la consommation de tabac à un arrêt brutal (a déjà fait l'objet d'une discussion dans la précédente mise à jour de la Fiche de transparence) n'a pas trouvé de nouvelles études^{12, 13}.

Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant étudié l'efficacité des programmes de sevrage tabagique sur internet confirme les constats précédents: en raison de la grande hétérogénéité des interventions, peu de conclusions peuvent en être tirées¹⁴.

Traitement médicamenteux de sevrage tabagique

En raison des incertitudes quant à la supériorité de la varénicline par rapport à la substitution nicotinique et des effets indésirables potentiels, la varénicline n'est pas considérée comme un premier choix dans la Fiche de transparence. Des données rassurantes concernant ces effets indésirables (voir plus loin) et des études comparatives (indirectes) qui semblent démontrer sa supériorité, font de la varénicline une option au moins équivalente.

D'après une méta-analyse en réseau de *Cochrane Reviews* associant des données provenant de comparaisons directes et indirectes de produits, le **traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la varénicline, la cytisine** (non commercialisée en Belgique) **et la nortriptyline** sont efficaces dans le sevrage tabagique. La varénicline est plus efficace que le traitement de substitution nicotinique et la bupropione, mais pas plus efficace que le traitement combiné de différents produits nicotiques (patches, gomme à mâcher,...). Pour la comparaison de la varénicline avec le traitement de substitution nicotinique, des études comparatives directes sont nécessaires, afin de confirmer la supériorité de la varénicline, qui ne repose que sur une comparaison indirecte. D'après cette méta-analyse en réseau, la varénicline n'augmenterait pas les symptômes neuropsychiatriques, comme cela avait été affirmé dans des publications antérieures. Il se pourrait toutefois que les patients à risque n'aient pas été inclus^{a, 15-17}.

- a. La synthèse de Cahill et al. a pu inclure les données de 12 *Cochrane Reviews* dans la méta-analyse en réseau. Les odds ratio pour le sevrage tabagique d'après les RCT contrôlées par placebo étaient respectivement de 2,88 (IC à 95 % 2,40 à 3,47), de 1,84 (IC 1,71 à 1,99) pour le traitement de substitution nicotinique, et de 1,82 (IC à 95 % 1,60 à 2,06) pour la bupropione. La varénicline s'avérait meilleure que la monothérapie de substitution nicotinique (OR = 1,57; IC à 95 % 1,29 à 1,91) et la bupropione (OR = 1,59; IC à 95 % 1,29 à 1,96). La varénicline ne s'avérait pas plus efficace que l'association de différents produits de substitution nicotinique, et l'association était plus efficace que le traitement par un seul produit de substitution nicotinique. La bupropione était associée à un risque de crises épileptiques de 1 sur 1.500. La nortriptyline (RR = 2,03; IC à 95 % 1,48 à 2,78) et la clonidine (RR = 1,63; IC à 95 % 1,22 à 2,18) étaient plus efficaces que le placebo mais provoquaient également davantage d'effets indésirables. La varénicline n'était pas associée à une augmentation des événements neuropsychiatriques (RR = 0,53; IC à 95 % 0,17 à 1,67) ou cardiaques dans les RCT (RR = 1,26; IC à 95 % 0,62 à 2,56), en comparaison avec le placebo.

La *Cochrane Review* sur les **antidépresseurs** dans le sevrage tabagique, qui a été incluse dans la *Cochrane Review* décrite ci-dessus, a été révisée entre-temps. De nouvelles études ont été trouvées mais les conclusions restent inchangées¹⁸. La bupropione et la nortriptyline sont plus efficaces que le placebo pour parvenir au sevrage tabagique à long terme, elles ont une efficacité similaire, et ne représentent pas de bénéfice lorsqu'elles sont rajoutées à un traitement de substitution nicotinique. La bupropione est aussi efficace que la nortriptyline et le traitement de substitution nicotinique, mais moins efficace que la varénicline. Il n'y avait pas de comparaisons directes entre la nortriptyline et le traitement de substitution nicotinique.

L'**association de bupropione à la varénicline** dans le sevrage tabagique ne représente pas de bénéfice à long terme. Au début, les chances de réussir à arrêter sont plus grandes avec l'association, mais après 52 semaines, le bénéfice n'est plus statistiquement significatif. Les personnes qui fument au moins 20 cigarettes par jour ont plus de chances de réussir avec l'association qu'avec la monothérapie, mais ils souffrent davantage de symptômes d'anxiété et de dépression^{a, 19, 20}.

- a. Dans une RCT menée chez 506 adultes fumant au moins 10 cigarettes par jour, et ce depuis 6 mois ou plus, on a comparé l'administration pendant 12 semaines de l'association « bupropione (max 2 x 150 mg/j) + varénicline (max. 2 x 1 mg/j) » avec l'administration pendant 12 semaines d'un placebo + varénicline, sur une période de 52 semaines. Les patients recevaient en outre des conseils individuels. Après 12 semaines, 53 % des patients provenant du groupe traité par l'association avaient arrêté de fumer, contre 43 % avec la varénicline seule (p = 0,03) ; après 26 semaines, ces chiffres étaient de 37 % contre 28 % (p = 0,03), et après 52 semaines, de 31 % contre 25 % (p = 0,11). Dans le sous-groupe de grands fumeurs (au moins 20 cigarettes par jour), les pourcentages de réussite après 52 semaines s'élevaient à 32 %, contre 17 % (p = 0,004). Des symptômes d'anxiété ont été observés chez respectivement 7 % et 3 % (p = 0,04), des symptômes de dépression chez respectivement 4 % et 1 % (p = 0,03).

Une mise à jour de la Fiche de transparence de 2012 commentait une étude contrôlée par placebo qui démontrait l'efficacité de la **cytisine** (un agoniste partiel du récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans le système nerveux central, comme la varénicline) dans le sevrage tabagique. Une nouvelle méta-analyse conclut que la cytisine est efficace mais provoque également davantage de symptômes gastro-intestinaux que le placebo^{a, 21, 22}. On ne dispose pas d'études comparatives directes entre la cytisine et d'autres produits utilisés dans le sevrage tabagique²³. Les avantages de la cytisine sont le faible coût de production et d'achat en comparaison avec d'autres produits d'aide au sevrage tabagique. La cytisine n'est pas enregistrée en Europe mais elle est toutefois commercialisée sur internet²⁴.

- a. La méta-analyse incluait 6 études contrôlées par placebo et 1 étude contrôlée ayant comparé la cytisine avec un entraînement autogène, chez un total de 4.020 patients. La cytisine augmentait

les chances de sevrage tabagique en comparaison avec le groupe témoin après 6 mois (RR de 1,59; IC à 95 % 1,43 à 1,75). Une analyse séparée des 2 RCT de grande qualité a relevé un RR de 3,29 (IC à 95 % 1,84 à 5,90). Les chiffres de réussite absolus étaient modestes: 8,5 % avaient arrêté de fumer après 1 an avec la cytosine, contre 2,1 % avec le placebo. La cytosine était associée à davantage de symptômes gastro-intestinaux que le placebo (12 % contre 7,2 %, RR = 1,76; IC à 95 % 1,28 à 2,42). Le taux d'abandon n'était pas plus grand avec la cytosine qu'avec le placebo (6,2 % contre 4,6 % ; RR = 1,3, 95 % 0,7 à 2,5).

Une *Cochrane Review* portant sur les antagonistes des récepteurs des cannabinoïdes conclut que la **naltrexone** – ni en monothérapie, ni en association avec un traitement de substitution nicotinique – n'est pas supérieure au placebo pour parvenir au sevrage tabagique^{a,25}. Ceci est conforme au message de la Fiche de transparence.

- a. Cinq RCT (n = 445) ont comparé la naltrexone avec un placebo et n'ont pas relevé de différences en termes de réussite après 6 mois ou plus (RR = 1,00, IC à 95 % 0,66 à 1,51). Quatre RCT (n = 768) ont comparé l'association "naltrexone + traitement de substitution nicotinique" avec l'association « placebo + traitement de substitution nicotinique », et n'ont pas davantage constaté de différences (RR = 0,95, IC à 95 % 0,70 à 1,30). Même à la fin du traitement, on n'a pas observé d'effet avec la naltrexone (RR = 1,03, IC à 95 % 0,88 à 1,22, n = 1.213).

Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, on mentionnait déjà brièvement l'essor de la **cigarette électronique** (e-cigarette) **contenant de la nicotine**, qui est promue comme étant une alternative moins nocive à la cigarette conventionnelle et pourrait être utilisée comme aide au sevrage tabagique. Dans une étude randomisée contrôlée par placebo menée chez 657 fumeurs adultes, l'efficacité et l'innocuité de la cigarette électronique contenant de la nicotine ne s'avéraient pas supérieures aux patches à la nicotine pour parvenir à une abstinence totale^a. Après 6 mois, avec la e-cigarette à la nicotine, 7,3 % de participants avaient entièrement arrêté de fumer, et avec les patches à la nicotine, 5,8 % de participants, contre 4,1 % avec une e-cigarette placebo. Par contre, le nombre de fumeurs ayant diminué de moitié leur consommation de cigarettes conventionnelles était plus grand parmi les usagers des e-cigarettes à la nicotine que parmi les usagers des patches à la nicotine. On n'a pas observé de différences en termes d'effets indésirables apparus²⁶⁻²⁹. La place exacte de la e-cigarette à la nicotine reste donc incertaine. Le Conseil Supérieur de la Santé en Belgique a récemment (décembre 2013) émis un avis concernant la e-cigarette: voir http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19091013_fr.pdf. Le CSS écrit: « A ce jour, l'efficacité de l'e-cigarette pour arrêter de fumer n'a été examinée que dans un nombre très limité d'études randomisées mais elle semble être un nouveau moyen possible d'arrêter de fumer. »

- a. La RCT a eu lieu en Nouvelle-Zélande et a randomisé 657 fumeurs adultes entre les produits suivants: cigarette électronique à la nicotine 16mg/ml (n = 289), patches à la nicotine 21mg/24h (n = 295), cigarette électronique sans nicotine (n = 73). Les participants ont été suivis pendant 6 mois ; le taux d'abandon était respectivement de 17 %, 27 % et 22 %. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « abstinence totale », il n'y avait pas de différence entre d'une part la cigarette électronique à la nicotine et les patches à la nicotine d'autre part (différence absolue du risque 1,51; IC à 95 % -2,49 à 5,51) ou la cigarette électronique sans nicotine (différence absolue du risque 3,16; IC à 95 % -2,29 à 8,61). Parmi les participants ayant utilisé la cigarette électronique à la nicotine, 57 % avaient diminué d'au moins la moitié leur consommation de cigarettes conventionnelles, contre 41 % des participants ayant utilisé les patches à la nicotine (p = 0,0002) et 45 % des participants ayant utilisé les cigarettes électroniques sans nicotine (p = 0,08).

L'incidence des effets indésirables ne différait pas entre la cigarette électronique à la nicotine et les patches à la nicotine (RR = 1,05; IC à 95 % 0,82 à 1,34, p = 0,7). Des effets indésirables graves ont été constatés chez 6 usagers de la cigarette électronique à la nicotine (dont 1 décès),

chez 6 usagers de patchs à la nicotine et chez 2 usagers des cigarettes électroniques placebo. D'après les auteurs de l'étude, aucun des effets indésirables graves n'était lié à l'usage des produits étudiés.

Prévention des rechutes

Une mise à jour de la *Cochrane Review* concernant la prévention des rechutes dans le sevrage tabagique n'a pas pu – tout comme la publication antérieure – démontrer d'effet avec les interventions comportementales sur la prévention des rechutes. Dans 1 étude, on a constaté un risque moins élevé de rechute après avoir poursuivi un traitement par varénicline, par rapport au placebo. La poursuite d'un traitement par bupropione ou la poursuite d'un traitement de substitution nicotinique n'était pas associée à un effet^{a,30}.

- a. Dans une RCT menée chez 1.210 patients, un traitement par varénicline poursuivi pendant 12 semaines était associé à un bénéfice statistiquement significatif : 56 % avaient rechuté après 1 an, contre 63 % avec le placebo (RR = 1,18, IC à 95 % 1,03 à 1,36).

Dans 6 RCT portant au total sur 1.697 patients, la bupropione n'était pas associée à un effet sur la prévention de rechutes (RR = 1,15; IC à 95 % 0,98 à 1,35).

Dans 2 RCT, les patients, après avoir réussi un sevrage tabagique sur une courte durée sans produits d'aide au sevrage tabagique, ont reçu de la gomme à mâcher à la nicotine. On a observé un léger effet en comparaison avec le groupe témoin n'ayant pas reçu de gomme à mâcher à la nicotine (n = 2.261, RR = 1,24, IC à 95 % 1,04 à 1,47). Deux RCT menées chez des patients ayant réussi à arrêter de fumer à l'aide d'un traitement de substitution nicotinique (gomme à mâcher ou spray à inhaler), n'ont cependant pas observé de bénéfice en poursuivant le traitement, en comparaison avec le placebo (n = 553, RR = 1,04, IC à 95 % 0,77 à 1,40).

Dans 2 RCT portant au total sur 243 patients, l'association « bupropione + traitement de substitution nicotinique » ne s'est pas révélée efficace, en comparaison avec le placebo (RR = 1,18, IC à 95 % 0,75 à 1,87).

Interventions de sevrage tabagique dans des groupes cibles spécifiques

Personnes atteintes de dépression

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait déjà que l'usage de médicaments d'aide au sevrage tabagique, associés à un soutien psychologique, chez des personnes dépressives, était une stratégie efficace de sevrage tabagique. Une nouvelle *Cochrane Review* constate que l'administration de bupropione n'augmente pas les chances de réussir à arrêter de fumer chez les personnes actuellement dépressives, alors que tel est bien le cas chez les personnes ayant été dépressives antérieurement^{31, 32}. La varénicline est elle aussi efficace comme aide au sevrage tabagique chez les personnes ayant récemment eu une dépression. Après 9 à 12 semaines, le nombre de personnes ayant arrêté de fumer était deux fois plus grand avec la varénicline qu'avec le placebo, sans que les symptômes d'anxiété ou de dépression aient augmenté^{a,33, 34}.

- a. La RCT était sponsorisée par la firme qui commercialise la varénicline, et incluait 525 fumeurs ayant récemment eu une dépression unipolaire pour laquelle ils étaient traités (généralement avec des antidépresseurs). Les participants étaient randomisés sur 12 semaines de varénicline (2 x 0,5 à 1mg p.j.) ou un placebo. Le critère d'évaluation primaire était une abstinence complète à court terme (9 à 12 semaines après le début de l'étude) et a été observé chez 35,9 % avec la varénicline, contre 15,6 % avec le placebo (OR = 3,35; IC à 95 % 2,16 à 5,21). Sur toute la période de suivi de 40 semaines (semaine 9 à semaine 52), les pourcentages de réussite étaient de respectivement 20,3 % et 10,4 % (OR = 2,36; IC à 95 % 1,40 à 3,98). Les résultats en termes d'anxiété et de dépression s'amélioraient avec le temps, sans différence entre la varénicline et le placebo. On n'a pas non plus observé de différences au niveau des effets indésirables graves.

Jeunes

Une mise à jour d'une *Cochrane Review* concernant les interventions de sevrage tabagique chez des jeunes parvient à la même conclusion, à savoir que la bupropione et le traitement de substitution nicotinique ne sont pas efficaces dans ce groupe cible³⁵.

Grossesse

Le traitement de substitution nicotinique est le seul traitement médicamenteux ayant été étudié chez des femmes enceintes. Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, on mentionnait une *Cochrane Review* n'ayant pas constaté de bénéfice avec le traitement de substitution nicotinique par rapport à un groupe témoin. Une nouvelle étude randomisée dans le BMJ confirme cette absence d'effet. Parmi les femmes ayant utilisé des patchs à la nicotine, 5,5 % seulement sont parvenues à un sevrage tabagique complet, en comparaison avec 5,1 % dans le groupe placebo^{a,36}.

- a. Une RCT a comparé les patchs à la nicotine avec un placebo (dans les deux cas, en association avec un soutien comportemental) chez 476 femmes françaises enceintes (durée de la grossesse entre 12 et 20 semaines) qui fumaient au moins 5 cigarettes par jour et dont le score était égal ou supérieur à 5 sur une échelle de motivation de dix points. Les critères d'évaluation primaires étaient « sevrage tabagique » et « poids à la naissance ». Le nombre de femmes ayant entièrement arrêté de fumer jusqu'à l'accouchement ne différait pas (OR = 1,08, IC à 95 % 0,45 à 2,60). Il n'y avait pas non plus de différences au niveau du poids à la naissance (resp. 3.065 et 3.015 g, $p = 0,41$). La plupart des femmes rechutaient dans les deux semaines. Parmi les femmes ayant utilisé des patchs à la nicotine, 42 % ont réussi à diminuer leur consommation de cigarettes d'au moins 50 %, contre 37 % des femmes dans le groupe placebo ($p = 0,31$).

Nouvelles données concernant les effets indésirables

A partir de données post-marketing, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a décidé dans le passé qu'une mise en garde devait être formulée dans le RCP et la notice de la **varénicline** contre le risque de symptômes neuropsychiatriques (cf. mise à jour Fiche de transparence 2009). Une nouvelle analyse des données provenant d'études de cohorte et randomisées, n'a toutefois pas observé de risque accru de symptômes neuropsychiatriques en cas d'usage de varénicline, ni chez les personnes présentant ou ayant des antécédents de trouble psychiatrique, ni chez les personnes sans antécédents de trouble psychiatrique^{a, 37, 38}.

- a. Les auteurs ont mené de nouvelles analyses à partir des données provenant des sources suivantes:
 - 17 RCT contrôlées par placebo portant au total sur 8.822 patients (varénicline $n = 4.823$, bupropione $n = 795$, placebo $n = 3.204$), dont 1.004 présentaient ou avaient des antécédents de trouble psychiatrique. La durée de traitement moyenne dans les RCT était de 11,6 semaines. La varénicline n'aboutissait pas à un risque accru de pensées ou de comportement suicidaires (OR = 0,57; IC à 95 % 0,23 à 1,38), même chez les patients ayant des antécédents psychiatriques. Il n'y avait pas de suicides et le risque de dépression n'était pas accru (OR = 1,01; IC à 95 % 0,68 à 1,52). La varénicline n'était pas associée à un nombre significativement plus grand de cas d'agression ou d'agitation (OR = 1,27; IC à 95 % 0,85 à 1,92). L'arrêt du traitement n'était pas accompagné d'effets indésirables psychiatriques.
 - Une étude de cohorte rétrospective chez de nouveaux usagers de varénicline ($n = 19.933$) ou du traitement de substitution nicotinique ($n = 15.867$), menée avant l'introduction de la « *black-box warning* » pour la varénicline. La varénicline était associée à moins d'effets indésirables neuropsychiatriques que le traitement de substitution nicotinique, que les personnes aient ou non des antécédents de trouble psychiatrique (adjusted OR respectivement 0,72 (IC à 95 % 0,62 à 0,83) et 0,47 (IC à 95 % 0,35 à 0,65)).

Dans une étude de cohorte menée à grande échelle au Royaume-Uni, on n'a pas constaté de risque accru de suicide ou de dépression chez les patients auxquels on avait prescrit de la bupropione ou de la varénicline, en comparaison avec les patients ayant reçu un traitement de substitution nicotinique^{a, 39, 40}.

- a. Dans une étude de cohorte prospective menée auprès d'environ 120.000 patients auxquels on a prescrit de la bupropione (n = 6.700), de la varénicline (n = 31.300) ou un traitement de substitution nicotinique (n = 81.500), on a constaté, durant les 3 premiers mois d'usage, 92 « atteintes à soi-même » fatales ou non (6 suicides avec le traitement de substitution nicotinique et 2 avec la varénicline). Il n'y avait pas de risque accru d'atteinte à soi-même avec la bupropione (HR = 0,83, IC à 95 % 0,30 à 2,31) ni avec la varénicline (HR = 0,88, IC à 95 % 0,52 à 1,49), par rapport au traitement de substitution nicotinique. Comme on ne disposait pas de données validées concernant l'apparition de dépression, l'usage d'antidépresseurs a été utilisé comme proxy. Le risque d'un traitement antidépresseur était moins élevé avec la bupropione (HR = 0,63, IC à 95 % 0,46 à 0,87) et avec la varénicline (HR = 0,75, IC à 95 % 0,65 à 0,87) qu'avec le traitement de substitution nicotinique, mais ceci était dû, selon les auteurs, à un effet résiduel de confusion.

Références

1. Cooley ME, Park ER. Two-thirds of female smokers aged over 50 die from smoking-related causes, but quitting before 40 decreases this by 90%. *Evid Based Med* 2014;19:24, Feb. Comment on: Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133–41, DOI: 10.1136/eb-2013-101274.
2. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41, Jan 12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61720-6.
3. Minerva. Arrêt du tabac : bénéfice cardiovasculaire même si prise de poids. *Minerva* 2014, 15 février. Comment on: Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014-21.
4. Tonstad S. Weight gain does not attenuate cardiovascular benefits of smoking cessation. *Evid Based Med* 2014;19:25, Feb. Comment on: Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014–21, DOI: 10.1136/eb-2013-101350.
5. Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151. DOI: 10.1136/bmj.g1151.
6. Orciari Herman A. Smoking Cessation's Mental Health Benefits Rival Those of Antidepressants. *Jwatch* 2014, February 14. Comment on: Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151. DOI: 10.1136/bmj.g1151.
7. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.
8. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, et al. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD002850. DOI: 10.1002/14651858.CD002850.pub3.
9. Cahill K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003440, Feb 26. DOI: 10.1002/14651858.CD003440.pub4.
10. Mueller PS. Systematic Treatment of Hospitalized Smokers Promotes Short-Term Quitting *NEJM Journal Watch* 2013, August 8. Comment on: Murray RL et al. Systematic identification and treatment of smokers by hospital based cessation practitioners in a secondary care setting: Cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Jul 8; 347:f4004. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4004>), DOI: 10.1136/bmj.f4004.
11. Murray RL, Leonardi-Bee J, Marsh J, et al. Systematic identification and treatment of smokers by hospital based cessation practitioners in a secondary care setting: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f4004. DOI: 10.1136/bmj.f4004.

12. Boudrez H. Fumer: arrêter subitement ou progressivement? *Minerva* 2013;12:71-2. Comment on: Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. *JAMA* 2013;310:91-2. DOI: 10.1001/jama.2013.6473.
13. Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. *JAMA* 2013;310:91-2. DOI: 10.1001/jama.2013.6473.
14. Civiljak M, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub4.
15. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
16. Campbell-Scherer D. Multitreatment comparison meta-analysis: promise and peril. *Evid Based Med* 2013;18:201-3. DOI: 10.1136/eb-2013-101455.
17. Ebbert JO. Varenicline and combination nicotine replacement therapy are the most effective pharmacotherapies for treating tobacco use. *Evid Based Med* 2013;18:212-3. Comment on: Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2, DOI: 10.1136/eb-2013-101462.
18. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
19. Schwenk TL. Adding bupropion to varenicline doesn't improve long-term smoking abstinence. *NEJM Journal Watch* 2013, January 28. Comment on: Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
20. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
21. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037-42, Nov. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
22. Samet JM. Cytisine is effective for smoking cessation: should clinicians use it? *Evid Based Med* 2014, Feb 18. Comment on: Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037-42, DOI: 10.1136/eb-2013-101696.
23. Rogers E, Sherman S. ACP Journal Club. Review: cytisine increases smoking abstinence. *Ann Intern Med* 2013;159:Jc11. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-02011.
24. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ* 2013;347:f5198. DOI: 10.1136/bmj.f5198.
25. David SP, Lancaster T, Stead LF, et al. Opioid antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD003086. DOI: 10.1002/14651858.CD003086.pub3.
26. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61842-5.
27. Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Lancet* 2013;382:1614-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61534-2.
28. Soloway B. Electronic Cigarettes Are as Effective as Nicotine Patches for Smoking Cessation *NEJM Journal Watch* 2013, October 22. Comment on: Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.
29. Shahab L, Goniewicz M. Electronic cigarettes are at least as effective as nicotine patches for smoking cessation. *Evid Based Med* 2014, Feb 14. Comment on: Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37, DOI: 10.1136/eb-2013-101690.
30. Hajek P, Stead LF, West R, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003999. DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub4.
31. Leventhal A. Review: psychosocial mood management improves smoking cessation in people with current and past depression. *Evid Based Ment Health* 2014, Mar 3. Comment on: van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, et al. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;8:Cd006102., DOI: 10.1136/eb-2013-101573.

32. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, et al. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006102. DOI: 10.1002/14651858.CD006102.pub2.
33. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:390-400. DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005.
34. Roy-Byrne P. Varenicline Safe and Effective in Smokers with Depression. *NEJM Journal Watch* 2013, September 16. Comment on: Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2013;159:390-400, Sep 17., DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00002.
35. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub5.
36. Berlin I, Grangé G, Jacob N, et al. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014;348:g1622. DOI: 10.1136/bmj.g1622.
37. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013;170:1460-7. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12121599.
38. Yager J. Varenicline: Fewer Psychiatric Adverse Effects Than Previously Thought *NEJM Journal Watch* 2013, October 8. Comment on: Gibbons RD and Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013, Sep 13; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121599>), DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12121599.
39. Mueller PS. Is Depression Linked to Bupropion or Varenicline? *NEJM Journal Watch* 2013, November 5. Comment on: Thomas KH et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: Prospective cohort study. *BMJ* 2013 Oct 11; 347:f5704. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5704>), DOI: 10.1136/bmj.f5704.
40. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704. DOI: 10.1136/bmj.f5704.

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

Date de publication jusqu'au 1^{er} mars 2014

Evolution naturelle

Le score ABCD2, un instrument validé pour évaluer le risque d'AVC après un AIT, a une valeur prédictive limitée d'après une méta-analyse récente¹. La sensibilité de ce score variait entre 37 % à 87 % et la spécificité entre 81 % à 34 %. D'après les auteurs, les symptômes d'aphasie et de déficit moteur sont les principaux facteurs de risque.

L'usage de holters implantables (*implantable loop recorders (ILR)*) augmenterait la probabilité de détecter une fibrillation auriculaire comme cause d'AVC. Une étude incluant 51 patients ayant reçu initialement le diagnostic d'AVC sans fibrillation auriculaire, révèle qu'un ILR détectait tout de même une fibrillation auriculaire chez 25 % des patients. Dans l'attente des résultats des études en cours, il est encore trop tôt pour recommander ce dispositif de diagnostic relativement invasif et coûteux².

Prise en charge médicamenteuse

Une synthèse méthodique a vérifié si un traitement avec deux antiagrégants était plus efficace qu'un traitement avec un seul antiagrégant chez les patients ayant eu un AVC ischémique ou un AIT³. Les patients inclus étaient traités pendant au moins 1 an avec un ou deux antiagrégants (acide acétylsalicylique, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine). Le risque d'un nouvel AVC ne diminuait pas avec un traitement par deux antiagrégants en comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique ou une monothérapie par clopidogrel.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse ayant inclus 7 RCT d'une durée minimale d'un an, portant au total sur 39.574 patients. Les études ayant utilisé des doses d'acide acétylsalicylique supérieures à 325 mg étaient exclues. Un traitement par deux antiagrégants ne diminuait pas de manière statistiquement significative le risque d'un nouvel AVC en comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique ou par clopidogrel (comparé à l'acide acétylsalicylique: RR = 0,89; IC à 95 % 0,78 à 1,01; comparé au clopidogrel: RR = 1,01; IC à 95 % 0,93 à 1,08). 3 études ont évalué l'association d'acide acétylsalicylique + clopidogrel et 3 études ont évalué l'association d'acide acétylsalicylique + dipyridamole. L'usage de deux antiagrégants était associé à un plus grand risque d'hémorragie intracrânienne, par rapport au clopidogrel seul (RR = 1,46; IC à 95 % 1,17 à 1,82). En comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique, le traitement combiné n'aboutissait pas un risque plus élevé d'hémorragies (RR = 0,99; IC à 95 % 0,70 à 1,42).

Une étude chinoise récente contredit partiellement ces données: menée chez des patients ayant un AIT ou un AVC ischémique limité, elle a constaté une diminution significative du risque d'un nouvel AVC à court terme avec l'association d'acide acétylsalicylique + clopidogrel, en comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique^{3, 4}. Par contre, le type d'AVC observé chez les patients asiatiques diffère de celui observé dans les populations occidentales. Des sténoses intracrâniennes sont plus fréquentes par exemple.

- a. Une RCT menée en Chine a randomisé 5.170 patients, dans les 24 h suivant l'apparition d'un AIT ou d'un AVC limité, entre un traitement de 90 jours avec 75 mg d'acide acétylsalicylique + clopidogrel (300 mg le jour 1, suivi de 75 mg dès le jour 2) et un traitement avec 75 mg d'acide acétylsalicylique + placebo. Dans le groupe ayant reçu le clopidogrel, l'acide acétylsalicylique était arrêté après 21 jours. Après 90 jours, dans le groupe traité par clopidogrel et acide acétylsalicylique, on a observé significativement moins d'AVC (8,2 % contre 11,7 %, HR = 0,68; IC à 95 % 0,57 à 0,81). Il n'y avait pas de différence au niveau du nombre d'hémorragies pendant cette courte période de suivi.

Une synthèse méthodique a étudié l'efficacité des β -bloquants dans la prévention secondaire d'AVC et d'AIT (indépendamment d'un traitement contre l'hypertension)⁵. On n'a pas constaté de différence statistiquement significative sur les critères d'évaluation AVC, mortalité et événements cardio-vasculaires^a. En ce qui concerne l'aténolol de courte durée d'action, des données antérieures suggéraient déjà qu'il protégerait moins bien contre un AVC que d'autres traitements antihypertenseurs⁶.

- a. Synthèse méthodique incluant 2 RCT qui ont comparé l'aténolol à raison de 50 mg avec un placebo chez 2.193 patients après un AVC ou un AIT (indépendamment de la présence éventuelle d'une hypertension). L'aténolol n'est pas associé à une réduction statistiquement significative du risque d'AVC fatal ou non fatal, en comparaison avec le placebo (RR 0,94, IC à 95 % 0,75 à 1,17). On n'a pas non plus observé de différence

significative sur les autres critères d'évaluation (mortalité, infarctus du myocarde, mortalité cardiaque et événements vasculaires majeurs).

Dans leur mise à jour du *NHG standaard Beroerte*, les auteurs modifient leur avis concernant l'usage d'antiagrégants⁷ en prévention secondaire d'AVC. Chez les patients présentant un AIT ou un AVC sans cardiopathie emboligène, un traitement par acide acétylsalicylique et dipyridamole est recommandé. Les auteurs se fondent sur l'étude ESPRIT et 2 méta-analyses après la parution de cette RCT, dont il ressort que le dipyridamole a un effet modeste dans la prévention secondaire des événements cardio-vasculaires. Les auteurs estiment que cet effet modeste est significatif d'un point de vue clinique.

Prise en charge chirurgicale

Dans deux études randomisées, la fermeture d'un foramen ovale perméable ne s'avère pas supérieure à un traitement uniquement médicamenteux. Dans l'étude RESPECT, 980 patients ayant eu un AVC cryptogénique ont été randomisés entre un traitement médicamenteux (anticoagulants ou antiagrégants) et une prise en charge chirurgicale consistant en la fermeture d'un foramen ovale perméable⁸. Après un suivi de 2,6 ans en moyenne, on n'a pas observé de différence au niveau du critère d'évaluation primaire ; AVC ou mortalité^a. Dans la deuxième étude, l'étude PC, 414 patients ont été randomisés⁹. Après 4 ans, on n'a pas constaté de différence statistiquement significative sur le critère d'évaluation primaire de mortalité, AVC ou thromboembolie périphérique^b. Déjà dans l'étude CLOSURE publiée antérieurement, la fermeture d'un foramen ovale perméable n'était associée à aucun bénéfice.

- a. Etude RESPECT: RCT ayant assuré le suivi de 980 patients pendant en moyenne 2,6 ans. Dans l'analyse en intention de traiter, on n'a pas observé de différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu le traitement médicamenteux et le groupe ayant subi une fermeture de foramen ovale perméable par voie transcutanée (HR 0.49; IC à 95 % 0.22 à 1.11; p = 0.08). On n'a pas observé de différence statistiquement significative en ce qui concerne les effets indésirables. Dans le groupe du traitement médicamenteux, 46,5 % n'avaient reçu que de l'acide acétylsalicylique, 25,2 % avaient reçu de la warfarine et 14 % du clopidogrel. Les patients ayant subi l'intervention chirurgicale ont également reçu, après l'intervention, un traitement par antiagrégants, consistant pendant le premier mois en une association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique. Il n'est pas clair si les patients dans cette étude avaient reçu encore d'autres médicaments (tels que des statines p. ex.).
- b. Etude PC: RCT ayant randomisé 414 patients pendant 4 ans entre un traitement médicamenteux et une fermeture de foramen ovale perméable par voie transcutanée. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire de mortalité, AVC ou thromboembolie périphérique (HR 0,63; IC à 95 % 0,24 à 1,62 p = 0,34). Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative en ce qui concerne les effets indésirables. Le traitement antithrombotique des patients dans le groupe traité par médicaments était déterminé par le médecin traitant et consistait en des antiagrégants ou des anticoagulants. Dans le groupe ayant subi l'intervention chirurgicale, le traitement consistait en de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 5 mois avec de la ticlopidine ou du clopidogrel pendant 1 à 6 mois. Il n'est pas clair si les patients dans cette étude avaient reçu encore d'autres médicaments (tels que des statines p. ex.).

Dans une mise à jour précédente (2012), nous avons déjà discuté les résultats de l'étude SAMMPRIS dont il ressortait que la mise en place d'un stent en cas de sténose intracrânienne chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT est défavorable. Les résultats après 2 ans de suivi le confirment : le pourcentage d'AVC ou de mortalité était de 14,1 % dans le groupe du traitement médicamenteux, contre 20,6 % dans le groupe après mise en place d'un stent¹⁰.

Références

1. Hill MD. ACP Journal Club: review: a dichotomized ABCD2 score has limited ability to predict stroke risk $\leq$ 90 days after TIA. *Ann Intern Med* 2013;158:Jc12. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-02012.
2. Kamel H. Subclinical Atrial Fibrillation Is Common in Patients with Cryptogenic Stroke NEJM Journal Watch 2013, April 30. Comment on: Cotter PE et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013 Apr 23; 80:1546. (<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828f1828>), DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
3. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:463-70. DOI: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00006.
4. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
5. De Lima LG, Soares BG, Saconato H, et al. Beta-blockers for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD007890. DOI: 10.1002/14651858.CD007890.pub2.
6. CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique 2014.
7. Beusmans G, Van Noortwijk-Bonga H, Risseuw N, et al. NHG-Standaard Beroerte. *Huisarts Wet* 2013;56:626-38.
8. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-100. DOI: 10.1056/NEJMoa1301440.
9. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.
10. Kamel H. Medical Therapy Beats Intracranial Stenting Even Over the Long Term NEJM Journal Watch 2013, December 3. Comment on: Derdeyn CP et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): The final results of a randomised trial. *Lancet* 2013 Oct 26; [e-pub ahead of print]. ([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62038-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62038-3/fulltext)).

Zona et douleurs neuropathiques

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

Traitement des douleurs neuropathiques: en général

Dans une mise à jour récente de la directive du NICE concernant les douleurs neuropathiques, on propose comme options de traitement initial de la névralgie post-herpétique aussi bien que

de la neuropathie diabétique : l'amitriptyline, la duloxétine, la gabapentine ou la prégabaline¹. Si l'une de ces 4 substances ne s'avère pas suffisamment efficace, on peut en essayer une autre. La carbamazépine constitue le premier choix dans la névralgie trigéminal.

D'après les auteurs de la mise à jour d'une *Cochrane review* sur les opioïdes en cas de douleurs neuropathiques aiguës, l'efficacité des opioïdes comparée à un placebo n'a pas été suffisamment démontrée². Des études jusqu'à 12 semaines révèlent un bénéfice en faveur des opioïdes, mais en raison des limites méthodologiques de ces études, il n'est pas prouvé selon les auteurs que les opioïdes soient efficaces^a.

- a. *Cochrane review* incluant 31 RCT (n = 1237) dans laquelle des opioïdes ont été comparés à un placebo. Les études duraient entre 1 jour et 12 semaines. La synthèse n'incluait aucune étude ayant évalué l'association d'un opioïde avec du paracétamol. En réunissant les résultats des études, on observe une diminution des douleurs de 33 % chez 57 % des patients ayant reçu des opioïdes, contre 34 % dans le groupe placebo (RR 0,25, IC à 95 % 0,13 à 0,37, p < 0.0001, NNT = 4). Mais la plupart des études présentaient des limites méthodologiques ; nombre réduit de patients, courte durée, mauvaise analyse des abandons. Les opioïdes étaient plus fréquemment associés à de la constipation et des vertiges. 13 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables.

Traitement de la neuropathie diabétique douloureuse

Une mise à jour de la *Cochrane review* sur la duloxétine confirme une conclusion précédente, à savoir que la duloxétine est plus efficace que le placebo pour diminuer les douleurs liées à la neuropathie diabétique³. En comparaison avec le placebo, un traitement de 5 patients avec de la duloxétine pendant 12 semaines aboutit à 1 patient supplémentaire ressentant une réduction des douleurs de plus de 50 %^a. La duloxétine est associée, comparée au placebo, à un risque plus élevé d'effets indésirables dose-dépendants. Cette synthèse incluait aussi 1 RCT ayant comparé la duloxétine avec l'amitriptyline et 1 RCT ayant comparé la duloxétine avec la prégabaline. En raison des limites méthodologiques, aucune conclusion ne peut être tirée concernant ces deux comparaisons.

- a. *Cochrane review* incluant au total 8 RCT ayant comparé la duloxétine avec un placebo chez 2.728 patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse. Après 12 semaines, la duloxétine à 60 mg s'avère plus efficace que le placebo sur le critère d'évaluation « réduction des douleurs d'au moins 50 % » (RR 1,73, IC à 95 % 1,44 à 2,08, NNT = 5). Comparée au placebo, la duloxétine est associée à un risque plus élevé d'effets indésirables ; 15,6 % ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (RR 1,85, IC à 95 % 1,52 à 2,26). Ce risque est dose-dépendant.

L'efficacité du topiramate (200 à 400 mg/j) dans la neuropathie diabétique douloureuse a été évaluée dans une *Cochrane review*⁴ (1.643 patients inclus). Il n'y a pas de données prouvant la supériorité du topiramate par rapport au placebo; le taux d'abandon en raison d'effets indésirables est nettement plus élevé dans le bras « topiramate »^a.

- a. *Cochrane review* incluant 4 RCT portant au total sur 1684 patients. Dans 3 RCT, la neuropathie était d'origine diabétique, dans 1 RCT, elle était due à une radiculopathie lombaire. Le risque de biais était élevé dans les études. Le topiramate à raison de 200 à 400 mg/j ne s'avérait pas plus efficace que le placebo dans la plus grande des 3 études. Dans les 2 études de plus petite taille,

on a observé une différence minimale qui n'était pas pertinente selon les auteurs, notamment en raison du risque important de biais dans ces études.

Traitement de la névralgie post-herpétique

Un article de synthèse de la revue *Prescrire* aborde les options thérapeutiques en cas de névralgie post-herpétique⁵. En premier lieu, des analgésiques classiques sont recommandés, l'efficacité de doses élevées de morphine (90 mg par jour) et d'oxycodone (60 mg par jour) ayant été démontrée dans 3 études. Ces analgésiques sont associés à un risque élevé d'effets indésirables et de dépendance. En deuxième lieu, un traitement médicamenteux spécifique est recommandé, l'amitriptyline étant à privilégier. Comme alternative à l'amitriptyline, on peut opter pour la gabapentine. En cas d'échec ou de non-tolérance d'un traitement oral, on peut envisager des patchs anesthésiants à la lidocaïne 5 %.

Prévention de la névralgie post-herpétique

L'utilité d'un traitement antiviral en prévention de la névralgie post-herpétique fait de plus en plus l'objet de discussions. Ni l'aciclovir ni le famciclovir, administrés en phase aiguë des éruptions herpétiques, ne réduisent l'incidence de la névralgie post-herpétique à quatre et à six mois, pas même chez les patients âgés de plus de 50 ans. C'est ce qui ressort d'une mise à jour d'une *Cochrane review*⁶.

- a. *Cochrane review* incluant 6 RCT contrôlées par placebo dans lesquelles 1211 patients ont été traités dans les 72 heures avec de l'aciclovir (5 RCT) ou du famciclovir (1 RCT). Les résultats des 3 études ont pu être réunis; 4 mois après l'apparition des éruptions, on n'a pas observé de différences sur le critère d'évaluation « névralgie post-herpétique » entre l'aciclovir et le groupe témoin (RR 0,75, IC à 95 % 0,51 à 1,11). On n'a pas davantage observé de différences dans la RCT concernant le famciclovir. Le nombre d'effets indésirables ne différait pas par rapport au placebo.

Une étude de cohorte rétrospective portant sur près de 500.000 patients révèle que les statines sont associées à un risque légèrement accru d'herpès zoster (HR 1.13)⁷.

Les auteurs d'une *Cochrane review* concluent que la vaccination contre l'herpès zoster est efficace dans la prévention de l'herpès zoster⁸. Cette conclusion se fonde principalement sur les résultats de l'étude SPS dans laquelle la vaccination diminuait l'incidence de zona et la fréquence des douleurs post-herpétiques. Cet effet est toutefois modeste ; 364 personnes devaient être vaccinées pour prévenir la névralgie post-herpétique chez 1 patient supplémentaire pendant les 3 années suivantes. Ce vaccin n'est pas disponible en Belgique.

Divers

Une nouvelle piste de traitement de la névralgie post-herpétique est celle des antagonistes sélectifs des récepteurs type 2 de l'angiotensine II⁹. Dans une RCT de phase II contrôlée par

placebo, on a constaté une différence significative après 28 jours sur le critère d'évaluation « douleurs ».

Traitement des douleurs neuropathiques: effets indésirables

La Revue Prescrire met en garde contre des effets indésirables *cardiaques* potentiels (troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, palpitations, infarctus du myocarde) avec la prégabaline, même aux faibles doses utilisées dans les douleurs neuropathiques. Ces effets indésirables ont été surtout rapportés chez des patients présentant déjà des troubles cardio-vasculaires, et ce assez rapidement après l'instauration du traitement ¹⁰.

Les auteurs d'une mise à jour d'une *Cochrane review* sur la lamotrigine en cas de douleurs neuropathiques chroniques concluent que la lamotrigine n'est pas plus efficace que le placebo ¹¹. Des éruptions ont été observées chez près de 10 % des patients ayant reçu de la lamotrigine.

- a. *Cochrane review* incluant 11 RCT ayant comparé la lamotrigine à un placebo. Dans la plupart des études (4/11), les douleurs neuropathiques étaient d'origine diabétique. La plupart des études duraient au moins 6 semaines. La lamotrigine à raison de 200 à 400 mg/j ne s'avérait pas plus efficace que le placebo sur le critère d'évaluation "réduction des douleurs" (RR 1,1, IC à 95 % 0,82 à 1,4). Des effets indésirables, dont des éruptions cutanées, étaient fréquemment observés.

Entre 2009 et fin 2012, l'EMA a reçu 4 notifications de brûlures sévères suite à l'utilisation de patches à la capsaïcine ¹². Il est recommandé de retirer le patch chez les patients ressentant de vives douleurs suite à son application, et de vérifier la présence de brûlures sur la peau. Il est préférable que les personnes appliquant le patch portent non seulement des gants mais aussi des lunettes et un masque de protection pour les yeux et les voies respiratoires.

Références

1. NICE. Neuropathic pain - pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE 2013.
2. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146.pub2.
3. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
4. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, et al. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD008314. DOI: 10.1002/14651858.CD008314.pub3.
5. Rédaction. Douleurs postzostériennes: traitement symptomatique. *La Revue Prescrire* 2013, février.
6. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *The Cochrane Collaboration* 2014;2:CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub3.
7. Ampel N. Do statins increase the risk of herpes zoster? *J Watch* 2014, February 12. Comment on: Antoniou T, Zheng H, Singh S, et al. Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;58:350-6. DOI: 10.1093/cid/cit745.

8. Chevalier P. Utilité du vaccin contre le zona chez les personnes âgées ? *Minerva* 2013;12:56-7. Comment on: Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.
9. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62337-5.
10. Rédaction. Prégabaline : des effets indésirables cardiaques. *La Revue Prescrire* 2013;33:830.
11. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub4.
12. Rédaction. Capsaïcine en patches: brûlures pour les patients, irritations pour les soignants. *La Revue Prescrire* 2013;33:902.