

Mise à jour Fiches de transparence

Juin 2013

Table des matières _____

- Prise en charge de l'angor stable2
- Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux.....3
- Prise en charge de la goutte4
- Prise en charge des troubles gastriques.....6
- Prise en charge des douleurs neurogènes et du zona.....8
- Traitement de l'obésité..... 14
- Traitement médicamenteux de l'ostéoporose 19
- Prise en charge du sevrage tabagique22

Sur la migraine, les données disponibles ne nécessitent pas de mise à jour.

Prise en charge de l'angor stable

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'angor stable

Il existe peu de données concernant la comparaison entre les différentes **dihydropyridines** en cas d'angor. Dans 3 études à petite échelle et de courte durée, aucune différence n'a pu être observée entre l'amlodipine et la félodipine en ce qui concerne le contrôle des symptômes et les effets indésirables; il n'y a pas de données concernant la mortalité¹.

Nouvelles données concernant le traitement invasif de l'angor stable

Dans l'étude FAME-2, on a identifié, chez des patients souffrant d'une coronaropathie, la présence d'une sténose hémodynamiquement significative en mesurant la réserve de débit fractionnaire lors d'une angiographie coronarienne; la plupart de ces patients présentaient un angor stable. Les patients présentant une sténose hémodynamiquement significative (73 % du groupe étudié) ont été randomisés entre une ACTP avec stent + traitement médicamenteux optimal ("traitement invasif ") et un traitement médicamenteux optimal uniquement. Le critère d'évaluation primaire était composé de la mortalité, de l'infarctus du myocarde et de la revascularisation urgente. L'étude a été arrêtée prématurément après 7 mois lorsque l'on a constaté que ce critère d'évaluation primaire survenait significativement moins fréquemment dans le groupe traité de manière invasive (4,3 contre 12,7 %). Le fait que cette différence soit significative s'explique entièrement par la moins grande nécessité de revascularisation urgente dans le groupe traité de manière invasive (1,6 contre 11,1 %); la mortalité cardiaque et totale et le nombre d'infarctus du myocarde ne différaient pas significativement entre les deux groupes. L'absence de mise en aveugle et l'arrêt prématuré constituent des limites méthodologiques importantes. Cette étude ne rajoute rien aux connaissances actuelles: en cas d'angor stable, une ACTP peut améliorer le contrôle des symptômes, mais ne diminue pas le risque d'infarctus du myocarde ou de décès².

Références

1. UK Medicines Information. How do amlodipine and felodipine compare for the treatment of stable angina? Medicines Q&As October 15, 2012. <http://www.evidence.nhs.uk>
2. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012;367:991-1001 (doi: 10.1056/NEJMoa1205361).

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse

Chez les patients atteints d'un AVC lacunaire, le rajout de **clopidogrel** à l'aspirine ne représente aucun bénéfice en termes de diminution du risque d'un nouvel AVC^a. Cette association augmente cependant significativement le risque d'hémorragies et de mortalité. Les AVC lacunaires représentent un quart de tous les AVC ischémiques et sont provoqués par l'occlusion de petits vaisseaux sanguins.

- a. Dans cette RCT, 3.020 patients atteints d'un infarctus lacunaire symptomatique (confirmé par IRM) ont été randomisés entre un traitement avec 75 mg de clopidogrel par jour et un placebo¹. Les deux groupes recevaient 325 mg d'acide acétylsalicylique par jour. Après une période de suivi de 3,4 ans en moyenne, le risque d'un nouvel AVC n'était pas réduit dans le groupe traité par l'association (rapport de hasards = 0,92; IC à 95 % 0,72 à 1,16). Le risque d'hémorragies sévères était presque deux fois plus élevé chez les patients traités avec l'association (rapport de hasards = 1,97; IC à 95 % 1,41 à 2,71).

D'après une méta-analyse, une plus grande consommation **d'acides gras oméga-3**, grâce à des compléments alimentaires, par les patients atteints de maladies cardio-vasculaires, n'a pas d'effet protecteur contre l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux^a.

- a. Une méta-analyse de 26 études de cohorte prospectives et 12 RCT a étudié l'effet de la consommation de poisson et d'acides gras oméga-3 sur l'incidence d'AVC². Les études observationnelles ont étudié la consommation de poisson en prévention primaire; les études randomisées portaient sur des compléments alimentaires d'acides gras oméga-3, généralement en prévention secondaire (patients atteints de maladies cardio-vasculaires). Le risque relatif commun pour la prévention secondaire avec les compléments alimentaires était de 1,17 (IC à 95 % 0,99 à 1,38), le bénéfice n'était donc pas significatif. Pour les études en prévention primaire, le risque relatif commun était de 0,98 (IC à 95 % 0,89 à 1,08).

Il ressort de l'étude VITATOPS que l'association de **vitamine B + acide folique** en prévention secondaire après un AVC n'est pas plus efficace que le placebo³. Une analyse de sous-groupe de cette étude a vérifié s'il y avait une interaction entre cette association et les antiagrégants^{a,4}. Il ressort des résultats que cette association, lorsqu'elle était administrée à des patients ne recevant pas d'antiagrégants, diminuait bien le risque du critère d'évaluation primaire (AVC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire). En revanche, chez les patients qui prenaient des antiagrégants, on n'a pas observé de diminution du risque. De telles analyses de sous-groupe ne fournissent toutefois pas de preuves, elles ne font que formuler des hypothèses.

- a. Analyse de sous-groupe, non spécifiée au préalable, de l'étude VITATOPS, dans laquelle 8.164 patients ayant récemment eu un AVC ou un AIT, ont été randomisés entre un traitement avec une préparation de vitamine B (2 mg d'acide folique, 25 mg de vitamine B₆ et 500 µg de vitamine B₁₂) et un placebo⁴. La période de suivi durait en moyenne 3,4 ans. Chez les patients n'ayant pas reçu d'antiagrégants, la préparation combinée était associée, en comparaison avec le placebo, à une réduction statistiquement significative du risque de critère d'évaluation primaire (AVC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire); RH 0,76 (IC à 95 % 0,60 à 0,96). En revanche, chez les patients ayant reçu des antiagrégants, on n'a pas observé de différence avec la préparation combinée (RH 0,94, IC à 95 % 0,83 à 1,07).

Références

1. Manchak M, Holloway R. Adding clopidogrel to aspirin did not reduce recurrent stroke and increased bleeding in lacunar stroke. ACP Journal Club, December 2012. Comment on: SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med. 2012;367:817-24
2. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012 Oct 30;345:e6698
3. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:855-65
4. Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012; 11: 512–20

Prise en charge de la goutte

Date de recherche jusqu'au 1^{er} avril 2013

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux

Suite à des rapports récurrents de graves réactions d'hypersensibilité cutanées liées à **l'allopurinol**, l'Agence française de pharmacovigilance a mené une analyse rétrospective des données rassemblées entre 2008 et 2010. Il en ressort que ce type de réactions survenait surtout durant les deux premiers mois de traitement. L'incidence s'élevait à 1 sur 2.000 nouveaux patients. Dans 60 % des cas, cette réaction grave aurait pu être évitée en prenant les précautions suivantes:

- ne pas instaurer de traitement chez les patients présentant une hyperuricémie asymptomatique;
- toujours augmenter la dose de manière progressive, même chez les patients sans insuffisance rénale;
- informer le patient sur la possibilité de réactions cutanées sévères et la nécessité d'interrompre immédiatement le traitement en cas d'apparition d'éruptions cutanées ou d'autres manifestations d'hypersensibilité¹.

Une méta-analyse de la Cochrane collaboration a constaté que le risque de crises de goutte était plus élevé avec le traitement d'entretien au **fébuxostat** à raison de 240 mg par jour qu'avec l'allopurinol, mais le risque n'était pas plus élevé avec les doses quotidiennes de 40 à 120 mg. Le nombre de patients abandonnant le traitement était significativement plus grand avec le fébuxostat qu'avec l'allopurinol². Le fait que cette étude comparative n'autorisait pas le titrage de la dose d'allopurinol conformément aux directives usuelles constitue une limite méthodologique³.

En Belgique, le fébuxostat peut être remboursé en cas d'intolérance sévère ou de contre-indication à l'allopurinol. On ne dispose pas d'études comparatives chez ce type de patients^b. Depuis la commercialisation du fébuxostat, de graves réactions d'hypersensibilité, tels le syndrome de Stevens- Johnson et un choc anaphylactique, ont été rapportées. On estime que l'incidence se situe entre 1 sur 1.000 et 1 sur 10.000 cas. Chez la plupart des patients, la réaction se manifestait dans le premier mois suivant le début du traitement. Un certain nombre de ces patients présentaient déjà une fonction rénale amoindrie et/ou des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. En cas de traitement au fébuxostat, il est recommandé d'instaurer la dose progressivement et d'effectuer un suivi régulier du patient. En cas d'apparition de symptômes indiquant une réaction d'hypersensibilité, le traitement au fébuxostat doit être immédiatement interrompu et ne doit plus être réinstauré⁵⁻⁷.

- a. D'après une méta-analyse de Cochrane, le fébuxostat à raison de 40 à 120 mg n'était pas associé à davantage de crises de goutte que l'allopurinol (durée des études de 8 à 52 semaines), mais en revanche, il l'était à la dose de 240 mg (1 étude, RR=2,3; IC à 95 % 1,7 à 3,0). Le traitement au fébuxostat était plus souvent abandonné que le traitement à l'allopurinol (80 mg: 3 études, RR=1,3 (IC à 95 % 1,1 à 1,5); 120 mg: 2 études, RR=1,4 (IC à 95 % 1,1 à 1,7)). Dans la seule étude de suivi ouverte menée à long terme (3 ans), on n'a pas constaté de différence au niveau des effets indésirables entre le fébuxostat à 80 ou 120 mg et l'allopurinol².
- b. Il n'y a pas d'études contrôlées concernant le fébuxostat chez des patients hypersensibles à l'allopurinol. Les auteurs de l'Arznei-telegramm ont trouvé 1 étude rétrospective menée chez 13 patients (8 hommes et 5 femmes, âgés de 52 à 85 ans) ayant reçu du fébuxostat suite à une grave réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol. Tous les patients présentaient une fonction rénale perturbée au départ. La dose d'attaque du fébuxostat était de 40 mg (chez 1 patient de 20 mg) et n'a pas été augmentée chez 6 patients. Chez 12 patients, le traitement a pu être poursuivi sans problèmes (durée de 1,5 à 15 mois). Un patient a développé une vascularite cutanée au début du traitement⁴.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé quelques nouveaux produits pour le traitement de la goutte.

Le canakinumab est indiqué pour le traitement symptomatique des adultes ayant régulièrement des crises de goutte (au moins 3 crises dans les 12 derniers mois) et ne répondant pas suffisamment aux AINS, à la colchicine ou aux corticostéroïdes, ou présentant des contre-indications pour ceux-ci⁸.

La pégloticase (par voie intraveineuse) est indiquée pour le traitement des formes sévères de goutte tophacée chronique, lorsque d'autres traitements préventifs à base d'uricosuriques ou d'uricostatiques s'avèrent insuffisants ou sont contre-indiqués. Des réactions d'hypersensibilité sévères, des effets indésirables cardiaques et des accès de goutte ont été rapportés avec la pégloticase⁹.

Références

1. ANSM. Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves. Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens. Lettre aux professionnels de santé, Février 2013. <http://ansm.sante.fr/>

2. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD008653. DOI: 10.1002/14651858.CD008653.pub2
3. Schmerling RH. Management of gout. JAMA 2012;308:2133-41
4. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. J Rheumatol 2011;38:1957-9
5. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique: Réactions graves d'hypersensibilité avec le fébuxostat. Folia Farmacotherapeutica 2012;39:81. www.cbip.be
6. Anonymous. Risk of serious hypersensitivity reactions with febuxostat. Drug Ther Bull 2012;50:100
7. Anonymous. SchwereÜberempfindlichkeitsreaktionenunterfebuxostat (Adenuric). Arzneitelegramm 2012;43:40
8. European Medicines Agency. EMA/CHMP/8612/2013. 17 january 2013. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
9. European Medicines Agency. EMA/CHMP/672303/2012. 18 october 2012. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Prise en charge des troubles gastriques

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la thérapie d'éradication

Une RCT ouverte menée à Taiwan constate un degré d'éradication significativement plus élevé après 14 jours de thérapie d'éradication séquentielle (d'abord 30 mg de lansoprazole + 1 g d'amoxicilline, puis 30 mg de lansoprazole + 500 mg de clarithromycine + 500 mg de métronidazole) qu'après 14 jours de triple thérapie (90,7 contre 82,3 %, $p = 0,003$), mais pas après 10 jours de thérapie séquentielle (87 % contre 82,3 % avec la triple thérapie, non significatif du point de vue statistique)¹.

Dans un article de synthèse concernant l'efficacité et les effets indésirables de la thérapie quadruple, on conclut que celle-ci est au moins aussi efficace que la triple thérapie, mais que les effets indésirables du bismuth ne sont pas encore suffisamment documentés pour pouvoir privilégier la thérapie quadruple comme thérapie standard².

Dans une étude observationnelle chez des patients dont la triple thérapie avait échoué, on a choisi le schéma quadruple le plus adéquat à partir d'une détermination de la sensibilité de *H. pylori*, ce qui a abouti à un degré d'éradication élevé (> 90 %). Le coût plus élevé et la disponibilité limitée des tests de sensibilité et de la thérapie quadruple entravent la généralisation de ces résultats³.

Une analyse de données européennes a révélé de grandes différences régionales en ce qui concerne le profil de résistance de *H. pylori*. Les résultats soulignent l'importance d'une surveillance régionale de la résistance aux antibiotiques, afin de pouvoir choisir la thérapie de manière optimale⁴.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Les études ayant évalué l'effet d'un usage prolongé d'**IPP** sur les muqueuses gastriques, n'ont pas observé de changements au niveau des muqueuses susceptibles d'indiquer un risque accru de cancer, malgré des taux accrus de gastrine sérique. La puissance statistique de ces études était toutefois insuffisante pour pouvoir détecter une faible augmentation du risque⁵.

Une directive américaine⁶ a trouvé 3 méta-analyses concernant l'interaction entre les IPP et le clopidogrel. Le risque cardio-vasculaire accru qui a été constaté après méta-analyse des études rétrospectives, n'est pas confirmé dans la méta-analyse des études randomisées. Une étude observationnelle menée au Royaume-Uni incluait 24.471 patients ayant pris du clopidogrel et de l'aspirine. Chez les consommateurs de clopidogrel utilisant de façon intermittente des IPP, on n'a pas pu démontrer d'interaction, pertinente du point de vue clinique, entre les IPP et le clopidogrel : l'incidence d'infarctus n'était pas plus grande pendant l'utilisation d'IPP⁷.

Deux méta-analyses d'études observationnelles constatent que l'usage d'IPP est associé à un plus grand risque de fractures, mais les études originales étaient très hétérogènes^a. Etant donné qu'il s'agit d'études observationnelles, il ne peut pas être exclu que le lien constaté puisse être imputé à d'autres facteurs que l'utilisation d'IPP. Une synthèse de la littérature du *NHS* a trouvé des preuves en faveur d'une interaction entre les IPP et les biphosphonates¹¹.

Dans une directive américaine, on aborde, outre la méta-analyse de Eom et al. qui avait déjà été discutée dans une mise à jour précédente de la Fiche de transparence, encore deux autres méta-analyses sur le risque de la pneumonie acquise en communauté (CAP) lié à l'usage d'IPP. Les deux méta-analyses ont constaté un risque accru de CAP en cas d'un usage d'IPP de courte durée, mais pas en cas d'usage prolongé⁶.

- a. Une méta-analyse abordée dans *Evidence Based Medicine* incluait 11 études (études cas-témoins ou de cohorte, principalement chez des personnes âgées). On a constaté que l'usage d'IPP était associé à un risque accru de fractures (fractures en général: 6 études, RC = 1,16, IC à 95 % 1,02 à 1,32 – fractures de la hanche: 10 études, RR = 1,30, IC à 95 % 1,19 à 1,43; fractures vertébrales: 3 études, RR = 1,56, IC à 95 % 1,31 à 1,85). Le risque accru a été constaté aussi bien en cas d'usage à court terme qu'en cas d'usage pendant au moins un an. Le risque n'est pas statistiquement significativement accru avec les antihistaminiques H₂ (fractures en général: 4 études, RR=0,99, IC à 95 % 0,85 à 1,15; fractures de la hanche: 8 études, RR = 1,12, IC à 95 % 0,97 à 1,30)^{8,9}.

Une directive américaine mentionne encore une deuxième méta-analyse, incluant 10 études. Le risque de fractures était plus élevé pour les consommateurs d'IPP que pour les anciens consommateurs d'IPP ou que pour les non-consommateurs (fractures de la hanche: 9 études, RC = 1,25, IC à 95 % 1,14 à 1,37; fractures vertébrales: 4 études, RC = 1,50, IC à 95 % 1,32 à 1,72), sauf en ce qui concerne les fractures de l'avant-bras et du poignet (3 études, RC = 1,09, IC à 95 % 0,95 à 1,24). Le risque accru a été constaté aussi bien à faibles doses qu'à doses élevées. Le rapport de cotes était statistiquement significatif en cas d'utilisation à court terme (6 études, RC = 1,24, IC à 95 % 1,19 à 1,28) mais pas en cas d'utilisation prolongée (7 études: RC = 1,30, IC à 95 % 0,98 à 1,70)^{6,10}.

Références

1. Bjorkman DJ. Sensitivity-based sequential therapy for *Helicobacter pylori*. *J Watch Gastroenterology* December 14, 2012. Comment on: Liou JM. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicenter, open-label, randomised trial. *Lancet* 2012 Nov 15; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61579-7
2. Rédaction Prescrire. Bismuth + métronidazole + tétracycline. Pourquoi s'aventurer avec du bismuth? *Rev Prescrire* 2013;33:92-96

3. Bjorkman DJ. Quadruple salvage therapy for helicobacter pylori infection. J Watch Gastroenterology. November 16, 2012. Comment on: Tay CY et al. Helicobacter pylori eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. Aliment PharmacolTher 2012;36:1076
4. Bjorkman DJ. How susceptible is Helicobacter pylori to antibiotics in Europe? JWatch Gastroenterology December 14, 2012. Comment on: Megraud F et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62:34
5. Bjorkman DJ. No evidence of cancer risk from long-term PPI therapy. Journal Watch Gastroenterology October 19, 2012. Comment on: Fiocca R et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS-trial. Aliment PharmacolTher 2012;36:959. - Brunner G et al. Long-term, open-label trial: Safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. Aliment PharmacolTher 2012;36:37-47
6. Katz PE, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-28;doi:10.1038/ajg.2012.444; published online 19 February 2013
7. Douglas IJ, Evans SJ, D Hignorani AD, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. BMJ 2012;345:e4388 doi:10.1136/bmj.e4388
8. Vestergaard P. Systematic review of observational studies finds increased risk of fracture among older adult taking a proton pump inhibitor. Evid Based Med 2012;17:39-40. Comment on: Yu, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med 2011;124:519-26
9. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med 2011;124:519-26d(oi:10.1016/j.amjmed2011.01.007)
10. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011;106:1209-18
11. NHS Medicines Q&As. Is there an interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors? UK Medicines Information pharmacists, 17th August 2012.<http://www.ukmi.nhs.uk/>

Prise en charge des douleurs neurogènes et du zona

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux des douleurs neurogènes : données générales

Une synthèse de la littérature du *Drug and Therapeutics Bulletin*^{1,2} concernant la place des antidépresseurs, des antiépileptiques et autres médicaments dans la prise en charge des

douleurs neurogènes en général, confirme encore une fois le manque d'études comparatives directes de qualité et de durée suffisantes.

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques dans les douleurs neurogènes est documentée dans un nombre réduit d'études de petite taille, assez anciennes, de courte durée et de qualité limitée. **L'amitriptyline** est le plus souvent avancée comme étant un bon choix dans le traitement des douleurs neurogènes.

Une synthèse de Cochrane commente des études sur l'amitriptyline dans le traitement des douleurs neurogènes (et de la fibromyalgie)³. Sur les 21 études incluses, 8 études révèlent un effet positif avec l'amitriptyline dans certaines conditions douloureuses (pas en cas de cancer cependant, ni en cas de neuropathies liées au VIH). On n'a pas pu mener de méta-analyse en raison du nombre limité d'études et de leur faible méthodologie. Aucune étude ne répondait aux normes actuelles, qui prennent comme critère d'évaluation primaire une réduction de la douleur d'au moins 50 % (alors qu'auparavant, une norme moins stricte était observée: réduction de la douleur d'au moins 30 %). Le nombre de patients rapportant des effets indésirables était significativement plus grand avec l'amitriptyline qu'avec le placebo^a.

- a. Méta-analyse incluant 21 études, dont 4 sur la neuropathie diabétique et 5 sur la névralgie post-herpétique. En combinant les résultats de toutes les études contrôlées par placebo portant sur l'amitriptyline dans la *neuropathie diabétique douloureuse*, la *névralgie post-herpétique*, les *douleurs consécutives à un AVC* et la *fibromyalgie*, on constate que l'amitriptyline est associée à un effet positif, statistiquement significatif, par rapport au placebo, en ce qui concerne le critère d'évaluation "au moins 30 % de réduction de la douleur" (n = 687; RR: 2,3 avec un IC à 95 % de 1,8 à 3,1; NST: 4,6 avec un IC à 95 % de 3,6 à 6,6). Vu les limites méthodologiques des études incluses, les auteurs signalent que l'effet pourrait être surestimé. Quatre études (n = 478) ont étudié l'efficacité de l'amitriptyline dans la *neuropathie diabétique douloureuse*. Toutes ont comparé l'amitriptyline avec un autre traitement actif (capsaïcine par voie locale, lamotrigine, prégabaline, désipramine, fluoxétine) et aucune n'a observé de différence significative entre l'amitriptyline et les autres traitements actifs. Deux études avaient également un bras placebo: dans l'une d'elles, on n'a pas constaté de différence entre l'amitriptyline et le placebo, dans l'autre en revanche, on a constaté un bénéfice statistiquement significatif en faveur de l'amitriptyline par rapport au placebo. Cinq études (n = 227) ont étudié l'efficacité de l'amitriptyline dans la *névralgie post-herpétique*. Deux d'entre elles ont comparé l'amitriptyline avec un placebo et avec un élément de comparaison actif (lormétazépan, flufénazine). La différence d'efficacité par rapport au placebo n'était pas significative. Dans les 3 autres études, l'amitriptyline ne s'avérait pas plus efficace que la désipramine, la maprotiline ou la nortriptyline. Le nombre de patients rapportant des effets indésirables était significativement plus grand avec l'amitriptyline qu'avec le placebo (RR = 1,5 (IC à 95 % 1,4 à 1,7), le NST étant de 4 (IC à 95 % 3,2 à 5,7).

Une synthèse de Cochrane concernant le traitement combiné des *douleurs neurogènes* propose une méta-analyse de l'association **gabapentine + opioïde**, comparée avec une monothérapie par gabapentine⁴. L'association s'avérait un peu plus efficace mais provoquait également davantage d'effets indésirables^a.

- a. L'association gabapentine + opioïde (morphine ou oxycodone) donnait un meilleur score de douleur (à savoir au moins une réduction modérée de la douleur ou une réduction de la douleur d'au moins 30 %, ou une amélioration globale modérée) que la gabapentine en monothérapie (durée des études de 12 à 20 semaines, n = 386, RR = 1,3, IC à 95 % 1,04 à 1,61), le NST étant de 9,5 (IC à 95 % 5 à 86). Le taux d'abandon suite aux effets indésirables était plus élevé dans le cas du traitement combiné (RR= 2,8, avec un IC à 95 % de 1,5 à 5,2; NNN de 10 avec un IC à 95 % de 6,5 à 25).

Nouvelles données concernant le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse

Une synthèse de Cochrane concernant l'effet de l'**oxcarbazépine** a réuni 3 études menées chez des patients présentant une neuropathie diabétique douloureuse et 1 étude menée chez des patients présentant une neuropathie liée à une radiculopathie⁵. Chez les patients présentant une neuropathie diabétique, les auteurs ont constaté un résultat significativement meilleur avec l'oxcarbazépine qu'avec le placebo pour ce qui est du critère d'évaluation "au moins 50 % de réduction au niveau du score de douleur sur l'échelle VAS" (NST = 6,0)^a.

- a. La synthèse de Cochrane incluait 3 études contrôlées par placebo menées auprès de 634 patients présentant une neuropathie diabétique, sur une période de 16 semaines. Tant au niveau du critère d'évaluation primaire "30 % de réduction du score de la douleur" (1 étude, n = 146; RR = 1,57, IC à 95 % 1,01 à 2,44, NST = 6,1 avec un IC à 95 % de 3,1 à 113,6) que du critère d'évaluation primaire "50 % de réduction du score de la douleur" (1 étude, n = 146; RR = 1,91 IC à 95 % 1,08 à 3,39; NST = 6,0 avec un IC à 95 % de 3,3 à 41,0), on a observé un meilleur effet avec l'oxcarbazépine qu'avec le placebo. Sur les 3 études incluses, une seule étude – la seule ayant démontré un effet positif – fournissait des données pour une méta-analyse. L'oxcarbazépine était plus souvent associée à des effets indésirables provoquant l'arrêt du traitement (n = 634; RR = 3,83; IC à 95 % 2,29 à 6,40).

Dans une synthèse de Cochrane, le **lacosamide** (200 mg, 400 mg, 600 mg), un antiépileptique, a été comparé à un placebo en ce qui concerne la réduction de la douleur dans la neuropathie diabétique (et la fibromyalgie)⁶. Seule la posologie de 400 mg était associée à une réduction de la douleur, mais pas la posologie de 600 mg. Cet effet est probablement surestimé, vu le taux d'abandon élevé lié aux effets indésirables et l'application de la méthode de la dernière observation rapportée (*last observation carried forward*) (RR= 2,01, IC à 95 % 1,4 à 2,9)^a.

- a. Dans 5 des 6 études (n = 1.863), on a étudié l'effet du lacosamide après 8 semaines. Les critères d'évaluation primaires étaient un bénéfice modéré (à savoir une réduction de la douleur d'au moins 30 %, rapportée par le patient), un bénéfice substantiel (*substantial benefit*, à savoir une réduction de la douleur d'au moins 50 %, rapportée par le patient) et une amélioration selon l'impression globale du patient (*Patient Global Impression of Change*, PGIC). Seule la posologie de 400 mg était associée à un bénéfice statistiquement significatif (NST de 10 à 12, respectivement pour le bénéfice substantiel et pour le *PGIC much/very much improved*). Concernant la dose de 200 mg, les auteurs ne disposaient pas de suffisamment de données. La dose de 600 mg n'était pas plus efficace que le placebo et entraînait plus souvent un abandon de l'étude en raison d'effets indésirables (NNN à la dose de 400 mg: 11, par rapport à un NNN à la dose de 600 mg: 4).

Nouvelles données concernant la prévention de la neuropathie diabétique douloureuse

Dans une synthèse de Cochrane, l'effet d'un **contrôle strict de la glycémie** sur l'apparition et l'évolution de la neuropathie diabétique douloureuse a été comparé avec une gestion classique de la glycémie⁷. Chez les diabétiques de type 1, on a constaté un risque plus faible d'apparition de neuropathie. Chez les diabétiques de type 2, la différence n'était pas statistiquement significative. Dans les deux types de diabète, un contrôle agressif de la glycémie était associé à davantage d'effets indésirables, parmi lesquels une hypoglycémie risquant d'entraîner des lésions cérébrales^a.

- a. La synthèse de Cochrane incluait 2 études (n = 1.228) menées chez des patients diabétiques de type 1, et 4 études (n = 6.669) menées chez des patients diabétiques de type 2. Le critère d'évaluation primaire était le développement, sur 1 an, d'une neuropathie clinique (définie différemment d'une étude à l'autre). Chez les diabétiques de type 1, on a pu démontrer un risque plus faible (RD = -1,84 %; IC à 95 % -1,11 à -2,56); Chez

les diabétiques de type 2, la réduction du risque n'était pas statistiquement significative (RD = -0,58 %; IC à 95 % 0,01 à -1,17). Un contrôle strict de la glycémie se traduisait, dans les deux types de diabète, par une meilleure vitesse de conduction nerveuse motrice et de meilleurs tests de vibration quantitatifs (tous deux des critères d'évaluation secondaires), mais était associé à davantage d'effets indésirables.

Nouvelles données concernant le traitement de la névralgie post-herpétique

La mise à jour de la synthèse de Cochrane sur la **capsaïcine** dans le traitement des douleurs neurogènes était scindée en deux, proposant une synthèse sur les crèmes faiblement dosées (0,075 %) et une synthèse sur le patch de capsaïcine hautement dosé (8 %)^{8,9}.

Dans la synthèse sur les crèmes faiblement dosées, aucune conclusion n'a pu être tirée au sujet de l'efficacité. La crème de capsaïcine était plus fréquemment associée à des effets indésirables que le placebo^{a,8}.

- a. Une méta-analyse de 6 études a été menée, on n'a pas trouvé de nouvelles études. Seules 2 études sur des crèmes de capsaïcine faiblement dosées ont rapporté « une réduction de la douleur d'au moins 50 % » comme critère d'évaluation primaire. Il n'y avait pas suffisamment de données pour une méta-analyse sur l'efficacité. Des effets indésirables (principalement des réactions cutanées locales) étaient plus fréquemment observés dans le groupe traité par la crème de capsaïcine que dans le groupe placebo, le NNH étant de 2,5 (IC à 95 % 2,1 à 3,1). Le maintien de l'assignation en aveugle posait un problème potentiel.

La synthèse sur les patches de capsaïcine hautement dosés incluait 6 études, dont 4 chez des patients atteints de névralgie post-herpétique, ayant fait l'objet d'une méta-analyse séparée (n = 1.272). Il s'agissait d'études relativement grandes portant sur une administration unique et dont la période de suivi durait de 8 à 12 semaines, les critères d'évaluation variant toutefois d'une étude à l'autre (30 ou 50 % de réduction de la douleur, rapportée après 8 et/ou 12 semaines). Chez les patients atteints de névralgie post-herpétique, les patches de capsaïcine hautement dosés s'avéraient plus efficaces que le placebo sur tous les critères d'évaluation rapportés, les NST allant de 10 à 12^{a,9}. Dans les groupes traités par la capsaïcine, le nombre de patients rapportant des rougeurs, des douleurs (brûlantes ou lancinantes), mais aussi d'autres réactions cutanées telles que des papules, du prurit ou de l'œdème, était significativement plus grand. Un prétraitement avec un anesthésique local, une application locale de froid et une analgésie par opioïdes pendant l'application et durant les premiers jours suivant l'application, s'avéraient utiles. Le coût de ces patches à usage hospitalier est élevé.

- a. Le seul critère d'évaluation ayant été rapporté de manière consistante dans l'ensemble des 4 études sur les patches de capsaïcine hautement dosés, était le nombre de patients présentant une réduction de la douleur d'au moins 30 % après 8 semaines (n = 1.272; RR = 1,3 avec IC à 95 % 1,1 à 1,5; NST = 11 avec IC à 95 % 6,8 à 26), mais même au niveau du nombre de patients présentant une réduction de la douleur d'au moins 50 % après 8 semaines (3 études, 870 participants, RR = 1,4; IC à 95 % 1,1 à 1,9; NST = 12 avec IC à 95 % 7,2 à 41) ou 12 semaines (2 études, 571 participants, RR = 1,3 avec IC à 95 % 1,0 à 1,7; NST = 11 avec IC à 95 % 6,1 à 62), on a observé une différence significative entre la capsaïcine et le placebo. L'administration était effectuée par un personnel médical qualifié et un suivi durant les premières heures suivant l'administration était conseillé. En Belgique, les patches sont réservés à un usage hospitalier. Les patches doivent être manipulés avec prudence au moment de les appliquer ou de les enlever. Après les avoir enlevés, la peau doit être nettoyée afin d'enlever les résidus de capsaïcine restants. Le coût de ces patches est élevé. Il ressort de comparaisons indirectes que les NST pour plusieurs autres traitements de douleurs neurogènes étaient moins élevés. Les auteurs signalent qu'il est préférable, vu le coût et les effets indésirables importants, de réserver les patches aux personnes chez lesquelles d'autres traitements ont échoué. Ils estiment qu'une administration répétée (intervalle d'au moins 12 semaines entre deux traitements) n'est justifiée que si un premier traitement aboutissait à une amélioration suffisante des symptômes. Dans les groupes traités par les

patches de capsaïcine hautement dosés , le nombre de patients rapportant des rougeurs (RR = 1,4 avec IC à 95 % 1,3 à 1,5; NNH = 5,9 avec IC à 95 % 4,5 à 8,4), des douleurs brûlantes ou lancinantes (RR = 2,3 avec IC à 95 % 2,0 à 2,6; NNH = 2,4 avec IC à 95 % 2,2 à 2,8), était significativement plus grand.

La Revue Prescrire signale que le diabète constitue une contre-indication pour le traitement à doses élevées, en raison du risque accru de développer des ulcères diabétiques¹⁰.

Nouvelles données concernant la prévention de la névralgie post-herpétique

Il ressort d'une synthèse de Cochrane sur l'effet des **corticostéroïdes** (administrés en phase aiguë) dans la prévention de la névralgie post-herpétique, que ceux-ci ne sont pas efficaces¹¹. Vu la qualité médiocre de ces études, des études plus approfondies sont nécessaires^a.

- a. Sur les 5 études incluses (n = 787), 2 études (n = 114) ont fait l'objet d'une méta-analyse. Les 3 autres rapportaient leurs résultats après une durée d'étude trop courte (moins d'un mois) ou de manière trop peu détaillée. Les corticostéroïdes à usage oral n'étaient pas associés à un effet préventif après 6 mois (RR= 0,95; IC à 95% 0,45 à 1,99). Dans l'une des 2 études, le risque de biais était élevé en raison du manque de données au sujet du critère d'évaluation.

Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (n = 22.439), ayant étudié l'incidence de l'infection à herpès zoster, **le vaccin contre l'herpès zoster** était associé à une diminution significative de la charge totale de la douleur *aiguë*¹². Ceci s'expliquait principalement par l'effet préventif du vaccin, diminuant le nombre de patients développant une infection à herpès zoster, et non par une diminution significative de la sévérité de la douleur chez ceux qui développaient malgré tout un zona. L'effet sur la douleur post-herpétique n'a pas pu être étudié en raison de la population encore trop réduite^a.

- a. La charge de douleur aiguë était définie par des scores de sévérité-durée, la courbe de la réponse douloureuse étant tracée à partir du questionnaire *Zoster Brief Pain Inventory*, du premier jour au 21^{ème} jour, avec détermination de l'AUC; l'AUC était nulle chez tous les patients sans infection à herpès zoster. Dans le groupe vacciné, on a observé une réduction relative du score de la douleur de 73 % par rapport au groupe placebo (IC à 95 % 52,7 à 84,6). Lorsque seuls les patients ayant développé un zona étaient comparés entre eux, les scores moyens de sévérité-durée étaient comparables (groupe vacciné : 49,8, contre 56,0 dans le groupe placebo).

Nouvelles données concernant le traitement de la névralgie du trijumeau

D'après *La Revue Prescrire*, le traitement de premier choix de la névralgie du trijumeau reste la **carbamazépine** à raison de 400 à 800 mg par jour¹³, à défaut de nouvelles études. Afin de prévenir les effets indésirables, on peut envisager une augmentation progressive de la dose en début de traitement (100 mg 2x/j, à augmenter de 100 mg par semaine, jusqu'à obtenir une réduction suffisante de la douleur). Après rémission, la posologie doit être adaptée jusqu'à obtenir la dose minimale efficace. En cas de rémission complète, un arrêt complet est à envisager, en diminuant progressivement la posologie. Les auteurs mettent à nouveau en garde contre les interactions fréquentes avec le cytochrome P450.

Références

1. Anonymous. An Update on the Drug Treatment of Neuropathic Pain. Part 1: Antidepressants. *Drug Ther Bull* 2012; 50:114-7
2. Anonymous. An Update on the Drug Treatment of Neuropathic Pain. Part 2: Anti-epileptics and other drugs. *Drug Ther Bull* 2012; 50:126-9
3. Moore RA, Derry S, Aldington D et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242. DOI:10.1002/14651858.CD008242.pub2
4. Chaparro LA, Wiffen PJ, Moore RA et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD008943. DOI: 10.1002/14651858.pub2
5. Zhou , Chen n, He L et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007963. DOI: 10.1002/14651858.CD007963.pub.2
6. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD009318. DOI: 10.1002/14651858.CD009318.pub2
7. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD0075543. DOI: 10.1002/1465858.CD007543.pub2
8. Derry S, Moore TA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.:CD010111. DOI:10.1002/14651858.CD010111
9. Derry S, Rice ASC, Cole P et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.:CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub3
10. Anonymous. Capsaïcine en patch: pas d'AMM dans le diabète. *La Revue Prescrire* 2012; 32:900
11. Han Y, Zhang J, Chen N et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.:CD005582. DOI: 10.1002/14651858. CD005582.pub4
12. Schmader KE et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922
13. Anonymous. Névralgie du trijumeau: prévention. Idées-Forces tirées de *Prescrire* jusqu'au n°350 (décembre 2012), www.prescrire.fr

Traitement de l'obésité

Date de recherche jusqu'au 1^{er} avril 2013

Nouvelles données concernant l'épidémiologie

Une méta-analyse n'a pas pu démontrer de lien entre l'obésité non morbide et la mortalité. Seule l'obésité morbide (IMC ≥ 35) était associée à un risque plus élevé de mortalité^a. La surcharge pondérale et l'obésité légère entraînent probablement une plus grande morbidité, mais la méta-analyse ne se prononce que sur le risque de mortalité².

- a. La méta-analyse incluait 97 études (2,88 millions de participants et plus de 270.000 décès). Les participants ont été répartis dans les catégories suivantes en fonction de leur IMC: poids normal (18,5 à < 25), surcharge pondérale (25 à < 30), obésité de 1^{er} degré (30 à < 35), obésité de 2^e degré (35 à < 40), obésité de 3^e degré (≥ 40). Les personnes présentant une obésité de 1^{er} degré ne présentaient pas un risque de mortalité significativement accru d'après les études ayant corrigé pour l'âge, du sexe et du tabagisme (RC = 0,97; IC à 95 % 0,90 à 1,04). La surcharge pondérale était associée à un risque significativement moins élevé de décès (RH = 0,94; IC à 95 % 0,90 à 0,97). Seules les personnes présentant une obésité de 2^e ou 3^e degré avaient un risque significativement accru de décès (RC = 1,34; 1,21 à 1,47)¹.

Nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration n'a pas pu démontrer d'effet sur le poids des personnes en surcharge pondérale ou obèses avec **le thé vert**, après 12 semaines^a.

Un article de synthèse dans le Drug and Therapeutics Bulletin sur l'effet **d'un régime à très faible teneur en calories** (very low calory diet, < 800 kcal par jour) a trouvé une méta-analyse de 6 RCT (durée des régimes entre 8 et 24 semaines, période de suivi de 2 ans maximum). Les avantages du régime à très faible teneur en calories par rapport à un régime hypocalorique normal (1.000-1.800 kcal/j) ne sont que de courte durée: au départ, on obtient une plus grande perte de poids mais la différence ne se maintient pas après 2 ans. Après la méta-analyse, 4 RCT de petite taille ont encore été publiées, dans lesquelles un régime à très faible teneur en calories a été comparé à une autre intervention. Les résultats étaient inégaux : on obtenait ainsi une plus grande perte de poids qu'après des exercices physiques ou un régime riche en protéines/pauvre en glucides, mais pas en comparaison avec un régime hypocalorique normal ou un anneau gastrique. Après 2 ans, les résultats liés au régime à très faible teneur en calories étaient plus mauvais que ceux obtenus avec l'anneau gastrique (5,5 % contre 21,6 % de perte de poids)⁴.

Dans une étude de cohorte prospective menée chez plus de 43.000 femmes suédoises (âge 30-49 ans), une plus grande consommation de **protéines** et une plus faible consommation de **glucides** (mesurées à partir d'un questionnaire d'auto-évaluation) étaient associées à un risque plus élevé de maladies cardio-vasculaires durant la période de suivi (en moyenne 15,7 ans). Le risque est toutefois limité (8 à 9 incidents cardio-vasculaires supplémentaires sur 10.000 années-patients en cas de régime pauvre en glucides/riche en protéines), et bien que certaines variables importantes aient été corrigées (tabagisme, IMC, niveau de formation, etc ...), l'influence d'autres variables confondantes ne peut pas être exclue^{5,6}.

Dans une RCT menée chez 363 adultes en surcharge pondérale ou obèses, un programme minceur uniforme (séances hebdomadaires durant les 6 premiers mois, séances toutes les 2 semaines entre 6 et 12 mois, séances mensuelles entre 12 et 18 mois) a été comparé à **un programme minceur par étapes** (la fréquence et le type d'accompagnement étaient adaptés tous les 3 mois en fonction du résultat obtenu). Dans les deux groupes, 72 % des personnes ont fini le programme complet. Avec le programme uniforme, on constatait après 18 mois une perte de poids supplémentaire d'en moyenne 1,3 kg par rapport à la prise en charge par étapes, mais la différence n'était pas statistiquement significative et le programme par étapes était moins coûteux⁷.

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration a constaté que **les programmes minceur en ligne** chez les personnes en surcharge pondérale ou obèses aboutissaient à une perte de poids plus importante qu'une intervention minimale ou que pas d'intervention du tout, mais qu'ils étaient un peu moins efficaces qu'une intervention personnelle^b.

Dans une RCT portant sur 70 patients en surcharge pondérale ou obèses, on a obtenu après un an une perte de poids supplémentaire de presque 4 kg en combinant un programme de groupe usuel avec **un suivi personnel** consistant en un coaching par téléphone et un enregistrement du poids, des habitudes alimentaires et des efforts physiques dans un agenda numérique (*personal digital assistant*)⁹.

a. La synthèse de *Cochrane* a trouvé 15 RCT sur la perte de poids et 3 RCT sur le maintien de la perte de poids. En raison de l'hétérogénéité des études disponibles, les études japonaises et non japonaises ont été analysées séparément. Il ressort de la méta-analyse de 14 RCT menées en dehors du Japon (n = 532) que l'on obtenait avec le thé vert, après 12 à 13 semaines, une perte de poids supplémentaire de 0,04 kg (IC à 95 % -0,5 à 0,4) par rapport au groupe-témoin. Dans les deux études (n = 184) concernant le maintien de la perte de poids, la différence par rapport au groupe-témoin variait entre 0,6 et -1,6 kg³.

b. Les études d'une durée d'intervention inférieure à 4 semaines ou avec un taux d'abandon de plus de 20 % ont été exclues.

La perte de poids supplémentaire obtenue avec l'intervention en ligne, en comparaison avec l'intervention minimale ou le groupe-témoin, était de 2,5 kg (IC à 95 % 1,6 à 3,4) après 3 mois (5 études, n = 430) et de 1,5 kg (IC à 95 % 0,9 à 2,1 kg) après 6 mois (2 études, n = 511). En comparaison avec une intervention personnelle, la perte de poids obtenue était toutefois moins importante (différence de 2,1 kg) (IC à 95 % 0,8 à 3,4 kg, 1 étude, n = 319).

Dans les études concernant le maintien du poids, les personnes ayant suivi le programme en ligne avaient un peu moins grossi après 6 mois (-0,7 kg, IC à 95 % -1,2 à -0,2 kg, 2 études, n = 897) et après 12 mois (-0,8 kg, IC à 95 % -1,4 à -0,2 kg, 3 études, n = 1.004) que les personnes ayant bénéficié de l'intervention minimale ou n'ayant reçu aucune intervention. On n'a pas trouvé de différence statistiquement significative avec une intervention minimale personnelle (contact 1 x par mois tout au plus) après 6 mois (0,5 kg; IC à 95 % -0,5 à 1,6, 2 études, n = 897) et après 12 mois (1,6 kg, IC à 95 % -0,1 à 3,2 kg, 3 études, n = 955). Dans l'étude ayant comparé l'effet sur le maintien du poids d'une intervention en ligne par rapport à une intervention personnelle intensive (contact toutes les 2 semaines), l'intervention personnelle aboutissait à un meilleur résultat (différence de 2,2 kg, IC à 95 % 0,3 à 4,1 kg, 1 étude, n = 62). Sur la durée totale de l'étude (12 mois, programme minceur + programme d'entretien), on observait chez les participants bénéficiant de l'intervention personnelle approfondie une perte de poids supplémentaire de 4,7 kg (IC à 95 % 1,7 à 7,7 kg) par rapport aux participants de l'intervention en ligne⁸.

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse

Le **zonisamide**, un antiépileptique, a été évalué dans une étude randomisée contrôlée par placebo chez des patients obèses. Après 1 an, on a constaté un bénéfice statistiquement significatif mais modeste avec le zonisamide à 400 mg/j (perte de poids supplémentaire de 3,3 kg par rapport au placebo; 32 % des patients perdaient au moins 5 % de leur poids). Les effets indésirables suivants étaient fréquemment observés : céphalées (19 %), nausées et vomissements (13 %), anxiété (9 %) et perturbation de la mémoire (11 %) ^{10,11}.

Contrairement à la FDA américaine, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a refusé la commercialisation de l'association « **phentermine + topiramate** » en raison des inquiétudes concernant les effets indésirables cardio-vasculaires, cognitifs et psychiatriques à long terme ¹².

Nouvelles données concernant la chirurgie bariatrique

Chez des patients en surcharge pondérale présentant un diabète de type 2, la combinaison de la chirurgie bariatrique avec des antidiabétiques est associée après 1 à 2 ans à une perte de poids et une rémission du diabète plus importantes que des antidiabétiques seuls. Il n'y avait pas de décès, mais on a observé des complications liées à l'intervention. Un patient ayant subi un bypass gastrique a dû être réopéré suite à une obstruction intestinale^a. Davantage d'études sont nécessaires pour savoir si le bénéfice se maintient et quel est le risque à long terme ¹⁵.

Dans une étude de cohorte prospective, 418 patients fortement obèses (IMC de 47 en moyenne) ayant subi un bypass gastrique de Roux-en-Y présentaient après 6 ans de meilleurs résultats en termes de perte de poids et de rémission du diabète, en comparaison avec un groupe-témoin assorti (n = 417) dont les membres souhaitaient une chirurgie bariatrique mais n'en ont pas bénéficié, et en comparaison avec un groupe-témoin assorti (n = 321) provenant de la population générale. On compte 12 décès dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique, contre 14 décès dans le premier groupe-témoin et 3 décès dans le deuxième groupe-témoin. L'incidence de suicide était plus élevée dans le groupe ayant subi une chirurgie bariatrique (4 contre 0, p=0,02), et il n'y avait pas de bénéfice en ce qui concerne le fonctionnement mental ¹⁶.

Dans une étude de cohorte rétrospective, les cas de fractures pendant la période de suivi (2,2 ans en moyenne, ce qui est très court) n'étaient pas plus fréquents chez les patients obèses ayant subi une chirurgie bariatrique que dans un groupe-témoin assorti ¹⁷.

La Fiche de transparence mentionnait qu'il n'y avait pas de données prospectives concernant l'impact de la chirurgie bariatrique sur la mortalité. Une méta-analyse d'études non randomisées chez des patients présentant une obésité morbide a relevé, 2,5 à 10 ans après une chirurgie bariatrique, un risque plus faible de mortalité générale ou cardio-vasculaire^b. Ces résultats doivent être confirmés par des études randomisées avec des patients dont le profil de risque en termes de mortalité (cardio-vasculaire) soit comparable.

- a. La première RCT a randomisé 150 patients obèses (IMC entre 27 et 43) présentant un diabète de type 2 non contrôlé (âge moyen : 49 ans, 66 % de femmes, IMC moyen : 36, HbA1c moyen : 9,2) entre une thérapie médicamenteuse intensive et la combinaison d'une thérapie médicamenteuse intensive avec une chirurgie bariatrique (bypass gastrique de Roux-en-Y ou sleeve gastrectomie). Le critère d'évaluation primaire, un HbA1c de 6 % ou moins après 1 an, a été obtenu chez 12 % des patients du groupe médicamenteux contre 42 %

avec le bypass gastrique ($p=0,002$) et 37 % avec la sleeve gastrectomie ($p=0,008$). Aucun des patients étant en rémission après un bypass gastrique ne prenait de médicaments antidiabétiques; dans le groupe de la sleeve gastrectomie, 28 % des patients avaient encore besoin de médicaments antidiabétiques en plus. La perte de poids constituait un critère d'évaluation secondaire dans cette étude : avec le bypass gastrique, on obtenait en moyenne une perte de poids de 27,5 %, avec la sleeve gastrectomie, ce pourcentage s'élevait à 24,7 % et avec le traitement médicamenteux, à 5,2 % ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons, et le bypass gastrique avait plus d'effet sur le poids que la sleeve gastrectomie ($p = 0,02$). Des effets indésirables graves nécessitant une hospitalisation sont survenus chez 9 % des patients du groupe « traitement médicamenteux », chez 22 % patients dans le groupe « bypass gastrique » et chez 8 % dans le groupe « sleeve gastrectomie » (pas de test statistique)¹³.

La deuxième RCT a randomisé 60 patients obèses ($IMC \geq 35$) et diabétiques ($HbA1c \geq 7\%$) entre un traitement médicamenteux habituel et une chirurgie bariatrique (bypass gastrique ou diversion bilio-pancréatique selon Scoparino). Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients en rémission après 2 ans (on considérait que tel était le cas lorsque la glycémie à jeun était inférieure à 5,6 mmol par litre et que l'HbA1c était inférieur à 6,5 % en l'absence de traitement médicamenteux); ce critère n'a été obtenu chez aucun patient dans le groupe médicamenteux, mais a été obtenu chez 75 % des patients avec le bypass gastrique et chez 95 % avec la diversion bilio-pancréatique ($p < 0,001$). Des complications tardives (9 à 18 mois après l'intervention chirurgicale) sont survenues chez 6 patients ayant subi une diversion bilio-pancréatique (1 hernie incisionnelle, 2 cas d'anémie par carence en fer, 2 cas d'hypoalbuminémie, 1 cas d'ostéopénie et 1 cas d'ostéoporose) et chez 3 patients ayant subi un bypass gastrique (1 occlusion intestinale, 2 cas d'anémie par carence en fer)¹⁴.

- b. La méta-analyse incluait 8 études non randomisées portant au total sur 44.022 patients (14.052 cas de chirurgie bariatrique contre 29.970 témoins). Le rapport de cotes était de 0,70 (IC à 95 % 0,59 à 0,84; 8 études) pour la mortalité totale, de 0,55 (IC à 95 % 0,49 à 0,63; 4 études) pour la mortalité non cardiovasculaire, et de 0,58 (IC à 95 % 0,46 à 0,73; 4 études) pour la mortalité cardio-vasculaire¹⁸⁻¹⁹.

Nouvelles données concernant les enfants et les adolescents obèses

Dans une étude contrôlée randomisée, des adolescents en surcharge pondérale ou obèses ont été encouragés, pendant un an d'intervention, à remplacer les boissons sucrées par des boissons non sucrées. Dans le groupe d'intervention, on a observé une plus grande diminution du poids (1,9 kg) et de l'IMC (0,6) que dans le groupe-témoin. Un an après la fin de l'intervention, la différence avec le groupe-témoin avait disparu^a.

Des visites à domicile régulières (8 visites de 1 à 2 heures par un(e) infirmier(e) du quartier ayant reçu une formation) lors desquelles 667 jeunes mamans dans une zone défavorisée de Sydney, (Australie) ont reçu une éducation concernant l'alimentation et l'exercice physique, avaient un effet positif sur l'IMC de l'enfant à l'âge de 2 ans (différence de 0,29; IC à 95 % -0,55 à -0,02). Le nombre d'enfants en surcharge pondérale ou obèses à l'âge de 2 ans était de 11,2 % dans le groupe d'intervention contre 14,1 % dans le groupe-témoin (différence de 2,9 %; IC à 95 % -3,0 à 8,3 %; non significatif). La mise en oeuvre d'une telle intervention à grande échelle exige toutefois un investissement considérable, et l'on ignore si le risque d'obésité à long terme s'en trouve diminué^{21,22}.

- a. La RCT incluait 224 adolescents dont l'IMC était supérieur ou égal au 85^e percentile, qui consommaient quotidiennement au moins 1 boisson sucrée ou du jus de fruits pur. Dans le groupe d'intervention, des boissons non caloriques ont été livrées à domicile pendant 1 an, et les participants étaient encouragés à éviter les boissons sucrées à partir de messages par mail, de contacts personnels ou d'entretiens motivationnels par téléphone. D'autres mesures diététiques ou des activités physiques n'étaient pas prises en compte. Le taux d'abandon dans l'étude était très faible (97 % de suivi après 1 an, 93 % après 2 ans). A la fin de la période d'intervention, l'IMC et le poids avaient plus fortement diminué dans le groupe d'intervention que dans le groupe-témoin (différence de -0,57 au niveau de l'IMC et de -1,9 kg au niveau du poids, $p < 0,05$). Un an plus

tard, le bénéfice avait toutefois disparu (différence au niveau de l'IMC entre les deux groupes : -0,3, p = 0,46). Il ressort d'une analyse de sous-groupe effectuée en fonction de l'origine ethnique, que le plus grand bénéfice était observé dans le groupe des Hispaniques²⁰.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Bien que dans une synthèse de l'Agence européenne des médicaments (EMA), on ne soit pas en mesure de déterminer de lien causal entre l'**orlistat** et l'insuffisance hépatique grave, il convient par mesure de sécurité d'interrompre la prise d'orlistat dès l'instant où le patient présente des symptômes d'insuffisance hépatique²³.

Références

1. Schwenk TL. Only substantial obesity is associated with all-cause mortality. J Watch General Medicine January 17, 2013. Comment on: Flegal KM et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309:71-82
2. Heymsfield SB, Cefalu WT. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? JAMA 2013;309:87-8
3. Jurgens TM, Whelan AM, Killian L, et al. Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art NO: CD008650. DOI:10.1002/14651858.CD008650.pub2
4. Anonymous. Very low calorie diets. Drug TherBull 2012;50:54-7
5. Anonymous. Atkins-style diets linked to raised CVD risk. Drug TherBull 2012;50:100
6. Foody JM. The search for the perfect diet continues. J Watch Cardiology July 11, 2012. Comment on: Lagiou P et al. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. BMJ 2012;344:e4026
7. Jakici JM, Tate DF, Lang W., et al. Effect of a stepped-care intervention approach on weight loss in adults. JAMA 2012;307:2617-26
8. Wieland LS, Falzon L, Sciamanna CN, Trudeau KJ, BrodneyFolse S, Schwartz JE, Davidson KW. Interactive computer-based interventions for weight loss or weight maintenance in overweight or obese people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD007675. DOI: 10.1002/14651858.CD007675.pub2
9. Spring B, Duncan JM, Janke A, et al. Integrating technology into standard weight loss treatment. JAMA 2013;173:105-11
10. Anonymous. Zonisamide for obesity? Drug TherBull 2012;50:136
11. Schwenk TL. Zonisamide can augment weight loss. Journal Watch General Medicine October 25, 2012. Comment on:Gadde KM et al. Zonisamide for weight reduction in obese adults: A 1-year randomized controlled trial. Arch Intern Med 2012;172:1557-64.
12. EMA. Refusal of the marketing autorisation for Qsiva (phentermine/topiramate). 21 February 2013, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500134085.pdf
13. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012;366:1567-76

14. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85
15. Zimmet P, Alberti GMM. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2012;366:1635-6
16. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012;308:1122-31
17. Mueller PS. Fracture risk after bariatric surgery. *Journal Watch General Medicine* August 28, 2012. Comment on: Lalmohamed A et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: Population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e5085
18. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 2011;253:484-7
19. Pontiroli AE. Cardiovascular events after bariatric surgery. *JAMA* 2012;307:1577-8
20. Ebbeling CB, Faeldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012;367:1407-16
21. Rudolf M. Prevention of obesity through home visiting up to the age of 2 years. *BMJ* 2012;344:e3931 doi: 10.1136/bmj.e3931
22. Wen LM, Baur LA, Simpson JM, et al. Effectiveness of home based early intervention on children's BMI at age 2: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e3732 doi: 10.1136/bmj.e3732
23. Anonymous. Benefits of orlistat outweigh possible liver risks. *Drug TherBull* 2012;50:39

Médicaments contre l'ostéoporose

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose

L'étude HORIZON Recurrent Fracture Trial, menée chez des patients ayant récemment eu une fracture de la hanche, incluait environ 25 % d'hommes¹. Chez ces hommes à risque élevé, un traitement annuel à base d'**acide zolédronique** était associé à un effet significatif sur le nombre de fractures vertébrales symptomatiques, et le nombre de fractures non vertébrales, mais pas sur le nombre de nouvelles fractures de la hanche. Dans une autre étude contrôlée par placebo menée en double aveugle auprès de 1.199 hommes atteints d'ostéoporose, on a observé un effet significatif avec un traitement de 2 ans à l'acide zolédronique par voie IV sur le nombre de fractures vertébrales constatées à la radiographie (4,9 contre 1,6 %), mais pas sur l'incidence des fractures vertébrales symptomatiques ou des fractures non vertébrales. Les patients recevant de l'acide zolédronique présentaient plus fréquemment des symptômes liés à la perfusion, tels que de la fièvre, des douleurs musculaires et des céphalées^{a,2,3}. La spécialité contre l'ostéoporose à base d'acide zolédronique (Aclasta®) est également remboursée pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

- a. Dans cette RCT en double aveugle, 1.199 hommes atteints d'ostéoporose ont été randomisés entre un traitement annuel avec de l'acide zolédronique par voie IV et un placebo; environ 30 % des patients avaient des antécédents de fractures vertébrales. L'âge médian de la population étudiée était de 66 ans. Après 2 ans, les résultats avec l'acide zolédronique (5 mg par voie intraveineuse au début de l'étude et même dose 12 mois plus tard) révèlent une diminution significative du nombre de fractures vertébrales supplémentaires constatées à la radiographie: 1,6 % dans le groupe traité contre 4,9 % dans le groupe placebo; 30 patients devaient donc être traités pour éviter 1 fracture vertébrale supplémentaire (NST = 30 sur 2 ans). Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de fractures vertébrales symptomatiques et le nombre de fractures non vertébrales (dont les fractures de la hanche). Les patients recevant de l'acide zolédronique présentaient plus fréquemment des symptômes liés à la perfusion, tels que de la fièvre, des douleurs musculaires et des céphalées.

L'**odanacatib** appartient à une nouvelle classe de médicaments contre l'ostéoporose, dont l'action consiste à bloquer l'activité de la cathepsine K, une enzyme qui intervient dans la fonction des ostéoclastes. Il ressort d'une étude limitée que l'odanacatib a un effet positif sur la DMO, mais on ne dispose actuellement d'aucune étude randomisée publiée ayant comme critère d'évaluation des fractures⁴.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé un élargissement des indications du **ranélate de strontium**: le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionne désormais également comme indication le traitement chez l'homme à risque accru de fractures.

Le rajout de cette indication fait suite à 1 étude de petite taille dans laquelle on a observé une amélioration significative de la DMO, mais dans laquelle on ne rapportait pas de critères d'évaluation liés aux fractures⁵.

Nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse de l'ostéoporose

Les données concernant l'effet d'exercices physiques en prévention secondaire de fractures ostéoporotiques sont limitées. Une synthèse de Cochrane incluait 7 RCT portant au total sur 488 patients ayant des antécédents de fracture vertébrale. La gymnastique médicale améliorait la douleur, la force musculaire et la qualité de vie, mais les études ne rapportaient pas de données concernant l'effet éventuel sur de nouvelles fractures ou les chutes⁶.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Suite à l'usage de plus en plus courant des **bisphosphonates**, on porte également un intérêt croissant à un certain nombre d'effets indésirables possibles mais rares liés à ces médicaments. Il ressort d'une étude observationnelle que les consommateurs de bisphosphonates pourraient avoir un risque légèrement accru de troubles oculaires tels qu'une uvéite ou une sclérite, mais il n'est pas possible de déterminer avec certitude un lien causal^{7,8}.

On savait déjà qu'un traitement prolongé avec des bisphosphonates pouvait provoquer des fractures de stress atypiques, entre autres au niveau du fémur. Dans une étude ouverte ayant assuré le suivi de l'étude FREEDOM sur le **dénosumab**, quelques cas de fractures atypiques du fémur ont également été constatés; une fracture atypique du fémur a été constatée chez 0,01 à 0,1 % des patients ayant été traités pendant au moins 2,5 ans avec du dénosumab^{9,10}.

En raison d'un risque accru de cancer en cas d'usage prolongé, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé que la **calcitonine** ne pouvait plus être utilisée pour le traitement de l'ostéoporose. Pour toutes les autres indications, telles que la maladie de Paget, l'EMA conseille de limiter autant que possible la durée du traitement avec la calcitonine¹¹.

Les suppléments de calcium ont été associés à un risque accru d'infarctus du myocarde, mais ceci est documenté par des données qui présentent de sévères limites méthodologiques. Dans une étude de cohorte allemande avec un suivi pendant 11 ans, ce risque cardio-vasculaire accru a également été constaté avec les suppléments de calcium, mais pas avec le calcium d'origine alimentaire (jusqu'à 1.130 mg/jour)¹². En revanche, dans une étude de cohorte suédoise avec un suivi pendant 19 ans, le calcium d'origine alimentaire était associé à un risque accru de maladies cardio-vasculaires et de mortalité cardio-vasculaire, mais seulement en cas de consommation de calcium d'au moins 1.400 mg/jour¹³. La controverse au sujet de l'innocuité du calcium n'est donc pas finie.

Il n'y a pas de données prouvant que la détermination des valeurs de **vitamine D** soit utile comme base d'un traitement. Par ailleurs, on constate une grande variabilité selon le test utilisé et même au niveau d'un même type de test¹⁴.

Une méta-analyse de données individuelles de patients confirme le message de la Fiche de transparence: les suppléments de vitamine D à des doses inférieures à 800 UI/jour ne diminuent pas significativement le risque de fractures. En revanche, avec les doses supérieures à 800 IU/jour, on a constaté un effet protecteur sur les fractures de la hanche et les fractures non vertébrales, mais cet effet était minime. La validité de ces résultats est nuancée par les limites méthodologiques de cette méta-analyse^{a,15}.

- a. Une méta-analyse de 11 RCT portant au total sur 31.022 patients a comparé des suppléments de vitamine D, éventuellement associée à du calcium, avec un placebo. L'usage de vitamine D, quelle que soit la dose (< 360 jusqu'à 2.000 UI/jour) ne diminuait pas significativement l'incidence de fractures. En revanche, dans une analyse de sous-groupes, on a relevé un effet protecteur avec des doses quotidiennes d'au moins 800 UI, sur l'apparition de fractures de la hanche (rapport de hasards = 0,70; IC à 95 % 0,58 à 0,86) et de fractures non vertébrales (rapport de hasards = 0,86; IC à 95 % 0,76 à 0,96).

Références

1. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809
2. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714-23 (doi:10.1056/NEJMoa204061)
3. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Etude récente concernant l'acide zolédronique dans l'ostéoporose masculine. *Folia Pharmacotherapeutica* janvier 2013. www.cbip.be
4. Ndegwa, S. Odanacatib for Postmenopausal Osteoporosis [Issues in Emerging Health Technologies Issue 119]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012. www.cadth.ca

5. European Medicines Agency. Summary of opinion: Protelos. May 24 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000560/smops/Positive/human_smop_000383.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
6. Giangregorio LM, MacIntyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD008618. DOI:10.1002/14651858.CD008618.pub2
7. Rédaction Prescrire. Diphosphonates: uvéites et sclérites. Revue Prescrire 2012;32:909
8. NHS Medicines Q&As. What are the risks of ocular adverse events with bisphosphate treatment? May 8 2012. <http://www.ukmi.nhs.uk>
9. MHRA. Drug Safety Update 2013;6:A1. <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>
10. Anonymous. Atypische Femurfrakturen unter denosumab (Prolia). Arznei-Telegramm 2012;43:96
11. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. L'Agence Européenne des Médicaments supprime l'ostéoporose comme indication de la calcitonine. Folia Pharmacotherapeutica octobre 2012. www.cbip.be
12. Fleischmann KE. Are calcium supplements bad for the heart? J Watch Gen Med June 26, 2012. Comment on: Li K et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC-Heidelberg). Heart 2012;98:920-5
13. Michaëlsson K, Melhus K, Warensjö E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. BMJ 25013;346:f228 (doi:10.1136/bmj.f228)
14. La Rédaction Minerva. Dosage de la vitamine D: résultats variables selon le test utilisé. Minerva Online 28.01.2013. www.minerva-ebm.be
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012;367:40-9

Prise en charge du sevrage tabagique

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique

La plupart des études concernant les interventions de sevrage tabagique sont réalisées dans des conditions contrôlées qui divergent fortement des conditions de la pratique quotidienne. Les études sont menées avec des patients motivés et du personnel qualifié, et en général, le traitement est gratuit. Dans une étude randomisée menée en première ligne, dans laquelle le médecin traitant n'avait pas reçu de formation préparatoire spécifique, une intervention minimale à partir d'un journal de fumeur, la thérapie cognitive et comportementale, la bupropione et le traitement de substitution nicotinique avaient une efficacité similaire dans le

sevrage tabagique: après 1 an, environ 30 % des patients sont restés abstinents dans les 4 groupes¹.

Une mise à jour d'une synthèse de Cochrane inclut 117 RCT portant sur plus de 50.000 personnes et ayant comparé le **traitement de substitution nicotinique** avec un placebo; les périodes de suivi duraient au moins 6 mois². Les conclusions restent inchangées: toutes les formes de traitement de substitution nicotinique sont plus efficaces que le placebo dans le sevrage tabagique (RR= 1,60; IC à 95 % 1,53 à 1,68). En ce qui concerne la comparaison entre le traitement de substitution nicotinique et la bupropione, éventuellement en association, les conclusions ont en revanche changé. Dans 5 RCT portant au total sur 2.545 patients, le traitement de substitution nicotinique et la bupropione étaient aussi efficaces l'un que l'autre pour parvenir à l'arrêt tabagique.

Dans 4 RCT portant au total sur 1.991 patients, l'association "traitement de substitution nicotinique + bupropione" a été comparée avec la bupropione en monothérapie: l'association s'avérait plus efficace que la bupropione en monothérapie pour parvenir à l'arrêt tabagique (RR= 1,24; IC à 95 % 1,06 à 1,45).

Il ressort d'études menées chez des rats que les **vaccins contre la nicotine** pourraient représenter un bénéfice dans le sevrage tabagique. Ces vaccins stimulent le système immunitaire à produire des anticorps spécifiquement dirigés contre la nicotine. En se liant à la nicotine présente dans le sang, ces anticorps provoqueraient la formation de molécules trop grandes pour passer la barrière hémato-encéphalique. Toutefois, dans les études menées chez l'homme, ce type de vaccins n'était pas associé, jusqu'à présent, à un effet au niveau du sevrage tabagique³. Aucun de ces vaccins n'est commercialisé actuellement.

Nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse du sevrage tabagique

Dans une version précédente d'une synthèse de Cochrane concernant l'effet de **programmes d'aide au sevrage tabagique par gsm**, on concluait que ces interventions étaient efficaces à court terme, mais qu'on ne disposait pas de données à long terme (voir mise à jour de la Fiche de transparence 2010). Une mise à jour récente de cette synthèse de Cochrane incluait 5 RCT portant au total sur plus de 9.000 patients; la durée des études était de 6 mois au moins⁴. En comparaison avec les programmes standard d'aide au sevrage tabagique, les interventions de sevrage tabagique par gsm s'avéraient plus efficaces pour parvenir à l'arrêt de la consommation tabagique à long terme: RR= 1,71; IC à 95 % 1,47 à 1,99.

La **formation de professionnels de la santé** pour conseiller et accompagner les personnes en matière de sevrage tabagique, était associée à un pourcentage plus élevé de patients ayant arrêté de fumer^{a,5}.

- a. Dans une méta-analyse de 14 RCT, l'accompagnement du sevrage tabagique par des professionnels de la santé ayant été formés, a été comparé avec l'accompagnement par des professionnels n'ayant pas reçu de formation spécifique. Il ressort de la mesure des résultats à 6 jusqu'à 14 mois, que les patients des professionnels formés parvenaient plus souvent à arrêter de fumer: RR= 1,36; IC à 95 % 1,20 à 1,55. Cette méta-analyse présente quelques limites méthodologiques, telles que la forte hétérogénéité des interventions étudiées.

Nouvelles données concernant la prise en charge du sevrage tabagique consistant à associer des interventions médicamenteuses et non médicamenteuses

Les auteurs d'une synthèse de Cochrane récente ont cherché à savoir si l'on obtenait un bénéfice en associant des interventions médicamenteuses à des interventions non médicamenteuses, en comparaison avec une prise en charge moins intensive. L'association d'un traitement médicamenteux et d'une prise en charge comportementale s'avérait plus efficace que la prise en charge moins intensive en ce qui concerne l'arrêt tabagique à 6 mois: RR= 1,82; IC à 95 % 1,66 à 2,00^{a,6}.

- a. Les interventions non médicamenteuses consistaient généralement en un soutien comportemental, à des degrés divers d'intensité. Les médicaments étudiés étaient le traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la nortryptiline et la varénicline. La synthèse incluait au total 40 RCT portant au total sur 15.021 patients; la durée des études était d'au moins 6 mois. L'association d'un traitement médicamenteux à une prise en charge comportementale s'avérait plus efficace qu'une prise en charge moins intensive en ce qui concerne l'arrêt tabagique à 6 mois: RR= 1,82; IC à 95 % 1,66 à 2,00.

Etudes auprès de populations spécifiques

Grossesse

Le traitement de substitution nicotinique est le seul traitement médicamenteux ayant été étudié chez des femmes enceintes, mais l'efficacité dans ce groupe n'est pas claire. Dans une mise à jour de la synthèse de Cochrane sur les interventions d'aide au sevrage tabagique en période de grossesse, 6 RCT ont été incluses, portant au total sur 1.745 fumeuses enceintes, dans lesquelles le traitement de substitution nicotinique (diverses formes) a été comparé avec un groupe-témoin (soutien comportemental ou groupe-témoin)⁷. On n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'arrêt tabagique dans un stade plus avancé de la grossesse. Il n'y avait pas non plus de différences en ce qui concerne les résultats néonataux (prématurité, poids à la naissance, mortalité néonatale...).

Personnes souffrant de schizophrénie

Une synthèse de Cochrane récente confirme le message de la Fiche de transparence (voir mise à jour de 2011): chez les personnes schizophrènes, la bupropione est plus efficace que le placebo pour parvenir à l'arrêt tabagique, mesuré à la fin du traitement et après 6 mois⁸. Il n'y avait pas de différences significatives entre la bupropione et le placebo en ce qui concerne les symptômes positifs, négatifs ou de dépression. Cette synthèse incluait également 2 RCT de petite taille ayant comparé la varénicline à un placebo. A la fin du traitement, la varénicline s'avérait plus efficace que le placebo pour parvenir à l'arrêt tabagique, mais on n'a pas pu démontrer d'effet après 6 mois. Deux personnes traitées avec la varénicline ont eu des pensées suicidaires.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Par le passé, il avait déjà été suggéré que la **varénicline** pouvait être associée à un risque accru d'accidents cardio-vasculaires. Dans une méta-analyse de 2011, on a constaté un risque significativement accru d'accidents cardio-vasculaires graves, en comparaison avec le placebo⁹. Plus récemment, dans deux méta-analyses d'études contrôlées par placebo, dont une méta-analyse menée à la demande de la FDA par le fabricant de la varénicline, ce risque accru n'a pas pu être retrouvé¹⁰. On a toutefois observé dans les deux méta-analyses une tendance au détriment de la varénicline (respectivement 0,63 contre 0,47 % et 0,31 contre 0,21 % selon la méta-analyse), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans une étude observationnelle danoise, l'incidence d'accidents cardio-vasculaires sévères associée à la varénicline a été comparée à celle associée à la bupropione, un médicament n'étant pas assimilé à un risque cardio-vasculaire accru selon les connaissances actuelles; aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes¹¹. Ces résultats semblent rassurants, mais ils doivent être confirmés par des études ayant comme critère d'évaluation primaire des accidents cardio-vasculaires.

Il ressort de données de pharmacovigilance et de données observationnelles que l'interruption de la varénicline est susceptible de provoquer, dans de rares cas, des symptômes de sevrage tels que de l'agitation, une dépression et de l'insomnie¹².

Nouvelles données épidémiologiques

La peur de **prendre du poids** est souvent à l'origine de l'échec du sevrage tabagique. Dans une méta-analyse de 62 RCT portant sur le traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la varénicline ou un groupe-témoin, on a examiné quelle était la prise de poids moyenne chez les personnes arrêtant de fumer¹³. Douze mois après l'arrêt tabagique, la prise de poids moyenne était d'environ 5 kg, indépendamment de l'usage éventuel de médicaments d'aide au sevrage tabagique. Il s'agit toutefois d'une moyenne: environ 16 % des personnes perdaient du poids, et 37 % prenaient moins de 5 kg, tandis que 49 % des personnes prenaient au moins 5 kg.

Références

1. Wittchen HU, Hoch E, Klotsche J, Muehlig S. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropione, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. In J Methods Psychiatr Res 2011;20:28-39
2. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4
3. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD007072. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.pub2

4. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Borland R, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub3
5. Carson KV, Verbiest MEA, Crone MR, Brinn MP, Esterman AJ, Assendelft WJJ, Smith BJ. Training health professionals in smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD000214. DOI: 10.1002/14651858.CD000214.pub2
6. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub2
7. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD010078. DOI: 10.1002/14651858.CD010078
8. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD007253. DOI: 10.1002/14651858.CD007253.pub3
9. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique: Varénicline et risque accru d'accidents cardio-vasculaires. *Folia Pharmacotherapeutica* septembre 2011. www.cbip.be
10. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856 (doi:10.1136/bmj.e2856); <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>
11. Svanström H, Pasternak B, Hviid A.: Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;: e7176 (doi:10.1136/bmj.e7176)
12. Anonymous. Varenicline en onttrekkingsverschijnselen. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;47:22
13. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, et al. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4439