

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Décembre 2012
Volume 39
Numéro 11

Fiches de transparence: mise à jour
> **p. 91**

En bref: modification des
modalités de remboursement de
l'oxygénothérapie
> **p. 95**

Fibrillation auriculaire: remise en
rythme sinusal ou ralentissement
de la fréquence ventriculaire ?
> **p. 96**

Bon à savoir: traitement hormonal
de substitution chez des femmes
récemment ménopausées
> **p. 97**

Informations récentes novembre 2012
> **p. 98**

Pharmacovigilance: matériovigilance
> **p. 99**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le présent numéro des Folia vous propose la deuxième partie des mises à jour 2012 des Fiches de transparence. Ces mises à jour vous permettent de vous informer en quelques pages des données récentes sur de nombreux sujets importants. Les références vers les articles originaux étant assez nombreuses dans ces textes, elles ne sont pas reprises dans la version imprimée mais figurent dans une liste de références en ligne sur www.cbip.be.

La prise en charge de la fibrillation auriculaire reste d'actualité. On s'interroge d'une part sur la place des nouveaux anticoagulants oraux, et d'autre part sur le choix entre la remise en rythme sinusal (*rhythm control*) et le ralentissement de la fréquence ventriculaire (*rate control*): quelle option convient le mieux chez quels patients ? Le présent numéro des Folia tente de faire écho de l'actualité en reprenant une fois encore le débat *rate control* versus *rhythm control*.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8ème étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (à propos des changements
d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent),
N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven),
I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen,
R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association
Pharmaceutique Belge).

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farma-
cotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré dans ce numéro des Folia.

FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

ADHD

- Les preuves concernant l'éventualité d'un impact positif des acides gras oméga-3 et oméga-6 sur les symptômes d'ADHD chez les enfants atteints d'ADHD sont contradictoires et difficiles à interpréter en raison des différences entre les posologies, les formes d'administration et les durées de traitement étudiées. Lorsqu'un effet positif est observé, le bénéfice est limité¹⁻³.
- Le méthylphénidate et l'atomoxétine ont un effet comparable sur les symptômes d'ADHD. Les études montrent que les formes de méthylphénidate à longue durée d'action donnent de meilleurs résultats que l'atomoxétine. En raison des défauts méthodologiques des études disponibles, ceci doit être confirmé par des études plus approfondies^{4,5}.
- Chez les adultes atteints d'ADHD, la psychothérapie est susceptible de diminuer les symptômes d'ADHD. Le méthylphénidate, les amphétamines et l'atomoxétine sont plus efficaces qu'un placebo, mais ils provoquent aussi plus d'effets indésirables⁶. On ne dispose pas encore de données suffisantes en ce qui concerne l'innocuité d'un traitement médicamenteux prolongé.

Troubles anxieux

- Deux nouvelles méta-analyses confirment le message de la dernière mise à jour de la Fiche de transparence: les antipsychotiques diminuent les symptômes du trouble anxieux généralisé à court terme (durée des études: max 8 semaines), mais ils ne présentent pas de bénéfice supplémentaire lorsqu'ils sont ajoutés chez des patients résistants au traitement de base par des antidépresseurs (avec ou sans benzodiazépines). Dans ces études, les antipsychotiques étaient souvent interrompus en raison des effets indésirables. Dans le trouble

anxieux généralisé, les antipsychotiques ne sont pas plus efficaces que les antidépresseurs et ils ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables fréquents et potentiellement graves⁷⁻¹⁰.

- Chez les enfants dépressifs, un risque accru de pensées suicidaires a été signalé suite à l'usage d'ISRS. Selon la FDA américaine, ce risque accru ne peut être exclu pour aucun antidépresseur¹¹. Une nouvelle méta-analyse d'études randomisées contrôlées par placebo sur la fluoxétine, à partir de données individuelles, n'a pas observé de risque significativement accru de pensées suicidaires et de comportement suicidaire chez les jeunes souffrant de dépression^{12,13}. On peut toutefois émettre quelques réserves sur cette méta-analyse. La plupart des données analysées provenaient d'études sponsorisées par le fabricant de la fluoxétine, et il n'est pas clair si les études non publiées ont également été incluses dans la méta-analyse. Les analyses portent principalement sur les 8 premières semaines de traitement vu que les données à long terme étaient rares. La méta-analyse ne permet donc pas de répondre définitivement à la controverse concernant l'innocuité des antidépresseurs chez les jeunes atteints de dépression.
- Il ressort d'une RCT menée chez des adolescents atteints de troubles anxieux que la thérapie comportementale et cognitive par internet est aussi efficace que la thérapie comportementale et cognitive en présence d'un psychologue (dans les deux cas, après 12 semaines, environ 30 % de succès versus 4 % dans le groupe témoin). Tant l'adolescent que ses parents bénéficiaient de la thérapie. La thérapie par internet offre des possibilités intéressantes dans ce groupe d'âge étant donné que la plupart des adolescents ne cherchent pas d'aide pour leur trouble anxieux^{14,15}.

Hypertrophie bénigne de la prostate

La FDA et l'EMA ont accepté l'indication « traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate » pour le tadalafil à 5 mg, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 utilisé dans le traitement des troubles de l'érection. Deux études randomisées ont pu démontrer une amélioration statistiquement significative du score I-PSS (*International Prostate Symptom Score*, un questionnaire validé), en comparaison avec un placebo. La différence par rapport au placebo était de 2,6 points sur une échelle de 0 à 35, une différence minimale de 4 points étant considérée comme ayant un impact clinique¹⁶⁻¹⁸. Ces études ne donnent pas d'informations sur les associations éventuelles avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, tels que les α -bloquants ou les inhibiteurs de la 5- α -réductase.

Insomnie

La Fiche de transparence signalait déjà que l'usage de zolpidem et de zaléplone (cette dernière n'est pas commercialisée en Belgique) était associé à un risque accru de parasomnies, d'amnésie et d'hallucinations. Les agences du médicament continuent à recevoir des notifications sur l'apparition de ces effets indésirables potentiellement graves¹⁹. Les médecins qui envisagent de prescrire du zolpidem doivent informer leurs patients de ce risque.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

- Dans le traitement local du rhume des foins, les glucocorticoïdes par voie nasale sont les mieux étudiés et les plus efficaces, mais cela peut prendre plusieurs jours avant d'obtenir un résultat satisfaisant. Dans des études de courte durée chez des patients présentant des symptômes modérés à sévères de rhume des foins, l'association d'azélastine (un antihistaminique

par voie nasale) et de fluticasone par voie nasale s'est avérée plus efficace que chacun de ces deux produits en monothérapie. Le traitement semblait efficace dès le premier jour. On ne dispose pas de données concernant un traitement de plus de 2 semaines^{20,21}. Il n'existe pas d'association fixe de ces deux médicaments en Belgique.

- Un extrait allergénique de pollens de 5 sortes de graminées différentes pour la désensibilisation sublinguale a été étudié chez 633 patients adultes pendant 3 ans. Le traitement instauré 2 ou 4 mois avant le début de la saison des pollens a été comparé à un placebo. Le critère d'évaluation primaire était un score symptomatique de 0 à 18, qui tenait compte également de l'utilisation d'autres médicaments contre le rhume des foins. Après 3 ans de traitement, ce score s'élevait à 5,3 points dans le groupe placebo et à 3,5 points dans les groupes traités activement, une différence statistiquement significative mais dont l'impact clinique est limité. Aucune différence significative n'a été observée entre la plus courte et la plus longue durée de traitement. Les principaux effets indésirables étaient des démangeaisons buccales et une irritation de la gorge^{22,23}.

Fibrillation auriculaire

- La place des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) a déjà été discutée dans les Folia de mars 2012. La conclusion était qu'un antagoniste de la vitamine K reste le premier choix chez de nombreux patients, mais que le dabigatran et le rivaroxaban peuvent être des alternatives chez les patients chez qui un traitement par un antagoniste de la vitamine K est difficile à équilibrer. Entre-temps, l'apixaban a lui aussi été enregistré au niveau européen pour la prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire. On ne dispose toujours pas d'étude comparative entre les différents nouveaux anticoagulants oraux.

- La recherche d'un antidote pour les nou-

veaux anticoagulants oraux a fait l'objet de quelques études de petite taille. Le concentré de complexe prothrombique (PCC) neutraliserait l'effet antithrombotique du rivaroxaban, mais pas celui du dabigatran^{24,25}. Les concentrations plasmatiques de dabigatran peuvent être réduites par dialyse, ce qui pourrait théoriquement diminuer l'effet antithrombotique²⁶. Il n'y a pas de données concernant l'efficacité des facteurs de coagulation ou de plasma frais congelé comme antidotes pour le dabigatran²⁷.

- Une mise à jour d'une revue de *Cochrane* sur les antiarythmiques pour le maintien du rythme sinusal après cardioversion modifie une conclusion antérieure. Après avoir inclus 11 nouvelles RCT, les auteurs de la méta-analyse concluent que le β -bloquant métoprolol diminue significativement le risque de récurrence de fibrillation auriculaire et que le sotalol, tout comme les autres antiarythmiques de classe IA (disopyramide et quinidine), est associé à une mortalité accrue: dans ces études, le traitement par le sotalol de 166 patients pendant 1 an fut associé à 1 décès supplémentaire²⁸.

Diabète de type 2

- L'exénatide par voie sous-cutanée à raison de 2 mg 1 x/semaine est enregistré au niveau européen, mais il n'est pas disponible à cette dose élevée actuellement en Belgique. Son efficacité sur le contrôle glycémique est comparable à celle d'autres antidiabétiques; des études avec des critères d'évaluation majeurs sont nécessaires pour situer la place exacte de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2. Dans une étude menée chez des patients n'ayant pas encore été traités pour un diabète de type 2, l'exénatide à usage hebdomadaire a été comparé à la metformine, à la pioglitazone ou à la sitagliptine. Après 26 semaines de traitement, aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre les groupes en ce

qui concerne le contrôle glycémique. La pioglitazone a entraîné une prise de poids corporel tandis qu'une réduction du poids corporel a été constatée avec les autres médicaments. Aucune notification d'hypoglycémie majeure n'a été rapportée^{29,30}. Dans une autre étude, menée chez des patients avec un contrôle glycémique insuffisant sous antidiabétiques oraux, l'ajout d'exénatide à usage hebdomadaire a été comparé à l'ajout d'insuline glargine à raison d'une fois par jour. Après 84 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c était comparable dans les deux groupes. L'exénatide a entraîné une réduction du poids corporel tandis qu'une prise de poids a été constatée avec l'insuline glargine. Aucune notification d'hypoglycémie majeure n'a été rapportée^{31,32}.

- L'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4 (syn. gliptines) sur le contrôle glycémique est comparable à celle d'autres antidiabétiques oraux; des études avec des critères d'évaluation majeurs sont nécessaires pour situer la place exacte de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2. Une méta-analyse récente a regroupé les études dans lesquelles les gliptines ont été comparées à d'autres antidiabétiques. En monothérapie, l'efficacité des gliptines était comparable à celle de la metformine. En association avec la metformine, les gliptines semblaient aussi efficaces sur le taux d'HbA1c que la pioglitazone ou les sulfamidés, mais la perte de poids était plus importante³³. Dans une étude, parue après la date de recherche de la méta-analyse, l'ajout de linagliptine à un traitement par la metformine a été aussi efficace que l'ajout du sulfamidé glimépiride³⁴.

- Les patients avec un contrôle glycémique satisfaisant n'ont aucun intérêt à ajouter de l'insuline au stade précoce du diabète de type 2. Dans une étude chez des patients atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué et bien contrôlé, l'ajout d'insuline au traitement pendant 6 ans n'a

pas entraîné de diminution du nombre d'incidents micro- et macrovasculaires³⁵.

- Il est généralement recommandé, lors de l'instauration d'une insulinothérapie suite à l'échec d'un traitement par la metformine, de poursuivre le traitement par la metformine. Dans une méta-analyse, l'association de metformine à l'insuline s'est avérée un peu plus efficace que l'insuline seule en ce qui concerne le contrôle glycémique, la perte de poids et les besoins en insuline; en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie sévère, les résultats n'étaient pas univoques. Aucun bénéfice significatif en termes de mortalité totale ou cardio-vasculaire n'a toutefois été retrouvé avec l'association. La plupart des études étaient cependant de courte durée (< 1 an) et les auteurs affirment que des études de plus longue durée sont nécessaires pour évaluer la plus-value de l'association de l'insuline à la metformine³⁶.

Incontinence urinaire

- Chez les hommes présentant une hyperactivité vésicale sans symptômes obstructifs, l'entraînement vésical est aussi efficace que l'oxybutynine sous forme de préparation à libération prolongée (non disponible en Belgique). Après 8 semaines d'entraînement vésical, la réduction du nombre de mictions était comparable à celle observée avec un traitement médicamenteux. L'entraînement vésical consistait en une rééducation périnéale supervisée, un apprentissage pour différer la miction, des techniques pour supprimer l'envie pressante d'uriner et l'apport limité de liquides le soir^{37,38}.

- Deux revues systématiques récentes sur l'approche médicamenteuse de l'incontinence urinaire confirment la conclusion des Fiches de transparence: les anticholinergiques ont un effet statistiquement significatif mais leur impact clinique est limité. Il n'y a pas de différence pertinente entre les différents anticholinergiques en ce qui concerne leur efficacité. L'oxybutynine

à courte durée d'action entraîne plus souvent une sécheresse de la bouche, par rapport aux préparations à libération prolongée et aux anticholinergiques plus récents^{39,40}.

- Une étude à petite échelle (n=58), menée chez des femmes ménopausées présentant une hyperactivité vésicale, n'a montré aucune différence entre un traitement par de faibles doses d'estrogènes administrées localement au moyen d'un anneau vaginal, et un traitement par l'oxybutynine par voie orale à raison de 5 mg 2 fois par jour. Après 12 semaines, la réduction du nombre de mictions était comparable dans les deux groupes (3 à 4,5 mictions de moins par jour). En Belgique, il n'existe pas d'anneau vaginal ne contenant que des estrogènes^{41,42}.

- Une revue de Cochrane sur la toxine botulique a été récemment mise à jour et les auteurs ont modifié leur conclusion après avoir inclus 14 nouvelles études. Ils concluent que la toxine botulique est efficace chez les patients présentant une hyperactivité vésicale, mais ils attirent l'attention sur le fait qu'on ne dispose pas encore suffisamment de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme, sur la dose idéale et sur l'intervalle d'administration. Les patients inclus dans les études ne répondaient pas suffisamment avant l'étude aux anticholinergiques ou ne les supportaient pas⁴³.

Traitement médicamenteux de la démence

- L'étude Domino a examiné quelle est la meilleure stratégie de traitement à suivre chez les patients vivant à domicile traités par un inhibiteur des cholinestérases, et évoluant vers une démence modérée à sévère. La poursuite du traitement par donépézil entraîne une régression moins importante du fonctionnement cognitif et des activités de la vie quotidienne (ADL) que le passage au placebo, mais il n'y avait pas de différences en termes de qualité de vie. L'étude ne répond pas à la

question cruciale de savoir si la poursuite du traitement est susceptible de retarder l'institutionnalisation du patient. L'ajout de mémantine au traitement par donépézil n'est pas utile; le passage du donépézil à la mémantine a donné des résultats légèrement meilleurs que l'arrêt du traitement, mais le bénéfice par rapport au placebo était limité^{44,45}.

- Les inhibiteurs des cholinestérasas sont plus efficaces qu'un placebo sur les critères d'évaluation du fonctionnement cognitif, des activités de la vie quotidienne (ADL), ainsi que sur l'évaluation globale par le soignant, chez les patients atteints d'une démence liée à la maladie de Parkinson. Par ailleurs, ils sont plus souvent responsables de l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables. Concernant leur utilité dans la démence à corps de Lewy, on ne dispose que de peu d'études et les résultats ne sont pas univoques⁴⁶⁻⁴⁸.

- De nouvelles preuves confirment que les antipsychotiques n'ont qu'un effet limité sur les troubles de comportement liés à la démence, et sont associés à un risque accru de décès. La prudence reste de mise lors de la prescription d'un antipsychotique, quel qu'il soit^{7,8,49,50}.

- En ce qui concerne l'efficacité des antidépresseurs chez les patients dépressifs atteints de démence, les preuves restent insuffisantes^{51,52}.

Prise en charge des **dermatomycoses** et de la **leucorrhée**: aucune nouvelle donnée justifiant une mise à jour n'est parue sur ce sujet au cours de cette dernière année.

Note

La liste des références et la version détaillée de cette mise à jour peuvent être consultées sur www.cbip.be

En bref

- Depuis le 1^{er} juillet 2012, les **modalités de remboursement de l'oxygénothérapie** ont été modifiées (plus d'informations sur www.inami.be/drug/fr/other-pharmaceutical-supplies/oxygen/index.htm). Ces modifications font suite aux recommandations du Centre fédéral d'expertise des soins de santé concernant « L'oxygénothérapie à domicile » (KCE reports 156B, sur www.kce.fgov.be). L'une des modifications concerne la distinction entre l'oxygénothérapie à court terme et l'oxygénothérapie à long terme. Le pharmacien d'officine n'intervient plus que dans l'*oxygénothérapie à court terme*, qui peut être prescrite par un généraliste ou un spécialiste dans les indications suivantes: hypoxémie aiguë (p.ex. suite à une BPCO ou une insuffisance cardiaque chronique), hypoxémie chez les patients en soins palliatifs et algies vasculaires

de la face (*cluster headache*). Le pharmacien peut délivrer, en fonction de l'indication, de l'oxygène gazeux ou un oxyconcentrateur; l'oxygène liquide, une forme plus coûteuse, est réservé à l'oxygénothérapie à long terme. Le remboursement de l'oxygénothérapie à court terme est limité à 3 mois par an, et une autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur est nécessaire, sauf pour les patients qui sont enregistrés en tant que patient en soins palliatifs auprès de leur organisme-assureur pour lesquels il suffit d'indiquer la mention « tiers payant applicable » sur la prescription. Pour l'*oxygénothérapie à long terme*, le patient est systématiquement renvoyé à un service de pneumologie ou de pédiatrie hospitalier; le remboursement se fait dans le cadre d'une convention de rééducation fonctionnelle entre l'INAMI et ces services.

FIBRILLATION AURICULAIRE : REMISE EN RYTHME SINUSAL OU RALENTISSEMENT DE LA FRÉQUENCE VENTRICULAIRE ?

Dans une étude d'observation récente chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, un taux de mortalité plus faible a été observé après 8 ans chez les patients traités par cardioversion médicamenteuse (*rhythm control*), par rapport aux patients traités par ralentissement de la fréquence ventriculaire (*rate control*). Les résultats de cette étude d'observation doivent être interprétés avec prudence et ne modifient pas les recommandations concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire.

Dans des études randomisées contrôlées chez des patients atteints de fibrillation auriculaire subjectivement peu incommodés par l'arythmie, la remise en rythme sinusal (*rhythm control*, généralement par cardioversion électrique ou médicamenteuse) ne s'avère pas supérieure au ralentissement de la fréquence ventriculaire (*rate control*). Dans ces études randomisées, les deux interventions s'avéraient équivalentes en termes de mortalité et de morbidité cardio-vasculaire, que les patients soient insuffisants cardiaques ou non [voir aussi la Fiche de transparence "Prise en charge de la fibrillation auriculaire" et les Folia de janvier 2004]. Par conséquent, le ralentissement de la fréquence ventriculaire, généralement par un β -bloquant, est souvent appliqué chez les personnes âgées peu ou pas symptomatiques.

Une étude d'observation récente menée chez 26.130 personnes âgées atteintes de fibrillation auriculaire [*Arch Int Med* 2012;172:997-1004 (doi:10.1001/archinternmed.2012.2266)], n'a pas non plus révélé de différence entre le ralentissement de la fréquence ventriculaire et la remise en rythme sinusal par des antiarythmiques pendant les 4 premières années du traitement, ce qui correspond à la durée des études randomisées. Lors du suivi jusqu'à 8 ans, un taux de mortalité plus faible a toutefois été constaté en cas de remise en rythme

sinusal: 47,4% par rapport à 50,1% chez les patients ayant bénéficié d'un ralentissement de la fréquence ventriculaire, une différence statistiquement significative.

Ces résultats doivent être interprétés avec la prudence requise. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à cette étude [*Arch Int Med* 2012;172:983-4 (doi:10.1001/archinternmed.2012.2332)], intitulé « *Rate versus rhythm control in atrial fibrillation. Can observational data trump randomized trial results?* », cherchent à savoir pourquoi les résultats de cette étude d'observation diffèrent des résultats des études randomisées. Une étude d'observation est un modèle d'étude très sensible aux variables confondantes (*confounding factors*). Une variable confondante influence aussi bien l'exposition (p. ex. la prise d'un médicament) que le résultat (p. ex. un effet escompté ou un effet indésirable), et peut de ce fait affaiblir ou renforcer le lien entre l'exposition et le résultat [voir aussi Folia d'octobre 2005]. Dans ce cas-ci, le plus grand risque de biais provient, lors du choix entre la remise en rythme sinusal et le ralentissement de la réponse ventriculaire, du biais d'indication (*confounding by indication*). Ceci signifie que les patients présentant une forme plus sévère d'une maladie ont plus de chances de recevoir un traitement en particulier. Des résultats plus mauvais peuvent dès lors être attribués à tort à ce traitement. Dans

cette étude d'observation, les patients traités par ralentissement de la fréquence ventriculaire étaient plus âgés que les patients traités par remise en rythme sinusal; ils présentaient plus de comorbidités et étaient moins souvent traités par la warfarine. Ceci peut avoir faussé de manière importante les résultats. La réalisation d'études randomisées (c.-à-d. dans lesquelles les patients sont répartis au hasard dans les différents bras de l'étude), permet d'éviter en grande partie la problématique des variables confondantes; les études rando-

misées constituent la référence pour évaluer les effets d'une intervention.

Cette étude d'observation ne justifie donc pas de revoir les recommandations concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire: le ralentissement de la fréquence ventriculaire constitue une bonne prise en charge pour bon nombre de patients; la remise en rythme sinusal peut être indiquée chez les personnes très symptomatiques ou chez les patients plus jeunes présentant un premier épisode de fibrillation auriculaire.

Bon à savoir

TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION CHEZ DES FEMMES RÉCEMMENT MÉNOPAUSÉES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 16/10/12]

Dans les Folia de novembre 2002, nous avons publié un article intitulé « Thérapeutique hormonale de substitution: l'effet cardioprotecteur n'est pas une indication » dans lequel sont discutés les résultats de l'étude *Women's Health Initiative*. Pour rappel, l'étude *Women's Health Initiative* est une étude randomisée contrôlée par placebo ayant inclus plus de 16.000 femmes ménopausées (âge moyen de 63 ans), qui a été interrompue prématurément en raison d'un risque accru de cancer du sein invasif et d'accidents coronariens chez les patientes qui recevaient un traitement hormonal de substitution [voir Folia de novembre 2002 et d'octobre 2003]. Depuis la publication de l'étude *Women's Health Initiative*, la balance bénéfices-risques du traitement hormonal de substitution fait encore toujours l'objet de beaucoup d'attention et de discussions. En effet, les résultats de cette étude contrastent avec ceux d'études d'observation antérieures qui suggéraient quant à elles un effet cardioprotecteur. Une

des hypothèses avancées est que les différences observées entre les études randomisées et certaines études d'observation en ce qui concerne le risque cardio-vasculaire pourraient s'expliquer par le délai avec lequel le traitement hormonal de substitution est instauré après le début de la ménopause (*timing hypothesis*): lorsqu'un traitement hormonal de substitution est instauré autour de la ménopause ou rapidement après le début de celle-ci, le traitement hormonal de substitution aurait un effet cardioprotecteur, tandis qu'il augmenterait le risque d'événements cardio-vasculaires chez les femmes déjà ménopausées depuis longtemps.

Le *British Medical Journal* [BMJ] 2012;345:e6409 (doi:10.1136/bmj.e6409) a publié récemment les résultats d'une étude randomisée ayant évalué les effets à long terme d'un traitement hormonal de substitution (à base d'estradiol seul chez les femmes hystérectomisées, ou en association à la noréthistérone chez les femmes non hystérectomisées) chez 1.000

femmes récemment ménopausées âgées de moins de 60 ans. Les résultats après 10 ans de randomisation et 6 ans supplémentaires de suivi révèlent une diminution statistiquement significative d'environ 50% du critère d'évaluation primaire (une combinaison de mortalité, d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde) chez les femmes qui ont reçu le traitement hormonal de substitution rapidement après le début de la ménopause, et ce apparemment sans augmentation du risque de cancer, de thromboembolie veineuse ou d'accident vasculaire cérébral, par rapport aux femmes ne recevant pas de traitement hormonal de substitution. Ces résultats doivent être interprétés avec la prudence requise étant donné un certain nombre de limites dans cette étude. Comme le soulignent les auteurs, il s'agit en effet d'une étude ouverte, non contrôlée par placebo, non double aveugle; la randomisation n'a pas non plus été effectuée de manière optimale (les femmes du groupe contrôle étaient plus âgées de 4,7 mois en moyenne que les femmes du groupe traité).

De plus, l'objectif initial de cette étude était d'évaluer l'effet du traitement hormonal de substitution en prévention primaire des fractures ostéoporotiques, et le nombre d'évènements cardio-vasculaires rapportés était faible (16 cas rapportés sur les 500 femmes ayant reçu un traitement hormonal de substitution et 33 cas rapportés sur les 500 femmes du groupe contrôle). Il s'agit donc d'une analyse post-hoc, c.-à-d. une analyse qui a été effectuée postérieurement à la fin de l'étude et qui n'était pas prévue dans le protocole, ce qui affaiblit le niveau de preuve de l'étude.

Bien que ces données paraissent à première vue rassurantes en ce qui concerne l'innocuité du traitement hormonal de substitution chez les femmes récemment ménopausées, elles ne sont pas suffisantes pour modifier les recommandations: lorsqu'un traitement hormonal de substitution est instauré, il est toujours conseillé à l'heure actuelle de ne pas le prolonger plus longtemps qu'il ne faut pour traiter les plaintes liées à la ménopause (symptômes vasomoteurs, atrophie génitale).

Informations récentes novembre 2012

Pour les « Informations Récentes » de décembre 2012, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de janvier 2013.

Il n'y a pas de nouveauté à base de nouveau principe actif.

- La spécialité **Tetabuline S/D®** (chapitre 12.2.3.) à base d'immunoglobulines antitétaniques spécifiques est retirée du marché pour des raisons commerciales. Les immunoglobulines antitétaniques sont indiquées en cas de plaies à risque de tétanos chez les personnes dont l'immunisation est nulle ou douteuse (voir tableau 12b dans le Répertoire Commenté des Médicaments), ainsi que dans le tétanos

avéré. Des spécialités à base d'immunoglobulines antitétaniques peuvent être importées de l'étranger par le pharmacien sur base d'une déclaration du médecin (voir www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf) en respectant la réglementation en vigueur (arrêté royal du 14/12/2006; article 105). Nous reviendrons dans un prochain numéro des Folia sur les modalités de prescription et de délivrance de médicaments non disponibles en Belgique.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

MATÉRIOVIGILANCE

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) est responsable de la collecte et de l'évaluation des effets indésirables des médicaments (pharmacovigilance) mais aussi de la collecte et de l'évaluation des incidents qui surviennent avec des dispositifs médicaux (matériorvigilance). Les ruptures de prothèses mammaires de la firme PIP (voir communiqué de l'AFMPS via www.fagg-afmps.be/fr/news/news_implant_pip_02_2012.jsp) et une métallose suite au placement de prothèses de hanche métal-métal (voir communiqué de l'AFMPS via www.fagg-afmps.be/fr/news/news_protheses_hanche.jsp), constituent des exemples récents d'incidents avec les dis-

positifs médicaux. La notification d'incidents permet la détection de problèmes de qualité et la prise des mesures correctrices nécessaires: retrait ou modification du dispositif, modification de la notice d'utilisation... ; ceci permet une amélioration continue des dispositifs médicaux mis sur le marché.

Il est demandé aux médecins, pharmaciens, dentistes et au personnel soignant de notifier à l'AFMPS les incidents avec des dispositifs médicaux via le formulaire spécifique disponible sur son site internet, via www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/materiovigilance/comment_notifier/index.jsp

Remerciements aux experts

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2012:

Y. Antonissen, W. Buylaert, J. Bosmans, V. Chartier, P. Chevalier, G. De Backer, T. De Backer, H. Decat, M. Decramer, A. De Geest, J. De Hoon, E. Delmée, M. De Meyere, T. De Potter, A. De Sutter, P. Durez, F. Froyman, P. Geelen, A. Geubel, M. Goethals, H. Habraken, J. Hamdani, C. Hermans, A. Jeanjean, M. Laloup, J. Lasudry, G. Liistro, N. Maenhaut, C. Mathieu, L. Muylle, P. Neels, F. Nobels, W. Peetermans, C. Pilette, B. Pirotte, A. Persu, M. Ponchon, M. Raes, K. Roelens, P. Santens, M. Temmerman, G. Top, S. Vanackere, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, G. Vandermeiren, C. Vandermeulen, F. Van Gompel, K. Vantieghem, R. Verbeeck, J. Verhaegen, A. Verstraete, M. Vroenhove, J. Warlin, J.C. Yombi, D. Zegers de Beyl.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

