

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Février 2016
Volume 43
Numéro 2

Traitement de la diarrhée à
Clostridium difficile

> **p. 10**

Informations récentes janvier 2016:
aprémilast, siltuximab, dibotermine
alfa, méthysergide, pizotifène,
éphédrine par voie nasale

> **p. 13**

Bon à savoir

- La place du méthylphénidate
chez l'enfant et l'adolescent
atteint d'ADHD doit-elle être
réévaluée ?

> **p. 14**

- Contrôle plus strict de la
pression systolique
(< 120 mmHg): utile pour
certains patients ?

> **p. 16**

Pharmacovigilance: risque de
lupus érythémateux cutané
subaigu, bien que très faible,
avec les inhibiteurs de la pompe
à protons

> **p. 18**

**À PARTIR DE 2017:
PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER**

> **p. 12**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Il est essentiel de réaliser que le fait de constater la présence de *Clostridium difficile* dans l'intestin n'est en soi pas une raison pour instaurer un traitement. Le *Clostridium difficile* est un de ces germes dont il est important de réaliser que la présence (dans l'intestin) n'est pas une raison pour l'éradiquer. Le traitement d'une infection intestinale à *Clostridium difficile* ne s'avère nécessaire que lorsque, en plus de signes cliniques évidents d'infection (diarrhée, iléus ou mégacolon toxique), des toxines sont également détectées dans les selles. Ce numéro vous apporte de plus amples informations sur la prévention et le traitement de la diarrhée à *Clostridium difficile*.

2016 est la dernière année de publication des Folia sous format papier. Dès 2017, les Folia ne seront plus publiés que sous format électronique. C'est une évolution logique, à l'heure où les coûts (financiers, mais aussi écologiques) deviennent trop lourds par rapport aux alternatives électroniques qui offrent par ailleurs davantage de possibilités. Notre plus grand défi lors de ce changement est de continuer à pouvoir informer nos lecteurs de manière proactive. Pour cela, nous avons besoin de votre aide! Plus d'informations à ce sujet dans le présent numéro. Le Répertoire Commenté des Médicaments paraîtra toutefois toujours en version imprimée après 2016.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} 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 change-
ments 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)

COMITÉ DE RÉDACTION

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 (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Université
Gent), A. Crepel, P. De Paep (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman
(Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé), H. Marsily, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, 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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales
ou publicitaires.

TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE À *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Le traitement de la diarrhée à *Clostridium difficile* ne se justifie qu'en présence d'un diagnostic avéré reposant à la fois sur le tableau clinique et la détection de toxines dans les selles. Dans les formes légères à modérées, le métronidazole reste le traitement de premier choix. Dans les formes sévères ou en cas de récurrences multiples, la vancomycine par voie orale est à préférer. En cas de risque élevé de récurrences, la fidaxomycine peut être une alternative. En ce qui concerne la transplantation de microbiote fécal, les données sont encore très limitées et les effets indésirables à long terme ne sont pas connus.

La diarrhée à *Clostridium difficile* est une infection nosocomiale fréquente. Elle est due le plus souvent à la prise d'antibiotiques tels que la clindamycine, les céphalosporines, les pénicillines et les quinolones. D'autres facteurs de risque sont l'âge avancé, une hospitalisation prolongée, la prise d'IPP ou d'antitumoraux, la présence d'une comorbidité telle qu'une affection rénale chronique ou une maladie inflammatoire intestinale. La diarrhée est due à la production de toxines suite à la prolifération de souches toxigènes.

L'infection se transmet par les spores qui persistent très longtemps, y compris dans l'environnement extérieur. Le *Clostridium difficile* n'est pas un germe invasif et une colonisation asymptomatique n'est pas associée à un risque accru de diarrhée à *Clostridium difficile*. Les récurrences de diarrhée à *Clostridium difficile* sont fréquentes après l'arrêt du traitement, surtout chez les personnes âgées ou immunodéprimées, et s'il y a déjà eu auparavant plusieurs récurrences. Le traitement de la diarrhée à *Clostridium difficile* a déjà été discuté dans les Folia de novembre 2006; depuis, de nouveaux traitements ont été proposés et cet article propose ici une mise à jour sur base de deux

revues systématiques récentes, parues dans le *JAMA*¹ et le *New England Journal of Medicine*².

Diagnostic

Le diagnostic de diarrhée à *Clostridium difficile* repose sur la mise en évidence de toxines dans les selles chez un patient symptomatique, c.-à-d. en présence de diarrhée ou de signes radiologiques d'un iléus ou de mégacôlon toxique. La mise en évidence du *Clostridium difficile* à la coproculture ne permet pas de poser un diagnostic de diarrhée à *Clostridium difficile*. Il est également inutile d'effectuer une analyse de selles après le traitement dans le but d'évaluer l'éradication du *Clostridium difficile*.

Prévention

La prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile* repose d'abord sur l'usage rationnel des antibiotiques et sur des mesures d'hygiène visant à lutter contre la propagation des spores. Les solutions alcooliques n'éliminent pas les spores et il est recommandé au personnel soignant de bien se laver les mains à l'eau et au savon [voir aussi Folia de septembre 2008]. Le rôle des probiotiques en prévention de la diarrhée à *Clostridium*

1 *JAMA* 2015; 313: 398-408 (doi:10.1001/jama.2014.17103)

2 *N Engl J Med* 2015; 372: 1539-48 (doi: 10.1056/NEJMra1403772)

difficile n'est pas clairement établi; certaines données suggèrent toutefois un effet préventif des probiotiques à l'encontre d'un premier épisode ou des récurrences de diarrhée à *Clostridium difficile*. Les probiotiques sont généralement bien supportés, mais la prudence s'impose chez les patients immunodéprimés ou présentant des comorbidités sévères, étant donné que des cas d'infections systémiques ont été rapportés avec les probiotiques chez ces patients à risque.

Traitement

Le traitement consiste d'abord à corriger les troubles hydro-électrolytiques et à arrêter si possible l'antibiotique à l'origine de la colonisation par le *Clostridium difficile*. Les freinateurs du transit intestinal tel le loperamide sont à éviter. Une antibiothérapie doit être instaurée.

Premier épisode

Le traitement d'un premier épisode de diarrhée à *Clostridium difficile* consiste en une antibiothérapie par le métronidazole ou la vancomycine. Dans les formes légères à modérément sévères, ces deux antibiotiques ont une efficacité comparable en ce qui concerne le taux de guérison et le risque de récurrence; le métronidazole par voie orale (500 mg 3x/jour pendant 10-14 jours) reste le traitement de premier choix. En cas de contre-indication, d'intolérance ou de réponse insuffisante au métronidazole, la vancomycine par voie orale³ (125 mg 4x/jour pendant 10-14 jours) est une alternative mais elle est plus onéreuse. Lorsque l'antibiotique en cause ne peut pas être

arrêté en raison d'une infection grave, le traitement par le métronidazole ou la vancomycine sera poursuivi jusqu'à une semaine après l'arrêt de l'antibiotique responsable.

Dans les formes sévères de diarrhée à *Clostridium difficile* (c.-à-d. en présence de symptômes généraux, d'hyperleucocytose, de signes de colite au scanner ou à l'endoscopie), la vancomycine par voie orale³ (125 à 500 mg 4x/jour pendant 10-14 jours) est plus efficace que le métronidazole et est à préférer. Lorsque le traitement ne peut pas être administré par voie orale (p. ex. en cas d'iléus ou de mégacolon toxique), la vancomycine est parfois utilisée par voie rectale en association au métronidazole par voie intraveineuse, mais les données sont limitées.

Récurrences

Il est recommandé de traiter la première récurrence de diarrhée à *Clostridium difficile* de la même manière que l'épisode initial. En cas de récurrences ultérieures, un traitement par la vancomycine est à recommander. La fidaxomicine (200 mg par voie orale 2x/jour pendant 10 jours), un antibiotique apparenté aux macrolides, est une alternative. La fidaxomicine paraît aussi efficace que la vancomycine, mais elle est associée à un risque moindre de récurrences. On ne dispose toutefois pas de données sur l'efficacité de la fidaxomicine dans les formes très sévères de colite pseudo-membraneuse par la souche hypervirulente (ribotype 027) de *Clostridium difficile* [voir Folia de septembre 2014]. Il convient par ailleurs de tenir compte de son coût très élevé.

3 En Belgique, il n'existe plus de spécialité à base de vancomycine à usage oral, mais une préparation à usage oral peut être préparée en magistrale à partir de la poudre des flacons destinés à la perfusion.

La transplantation de microbiote fécal, c.-à-d. l'inoculation de bactéries intestinales provenant de selles de donneurs sains, serait efficace dans les formes récidivantes de diarrhée à *Clostridium difficile* résistantes aux autres traitements. Les données à ce

sujet sont toutefois encore très limitées, et on ne connaît pas les effets indésirables à long terme de cette approche. La prudence est donc de rigueur, certainement chez les patients immunodéprimés ou atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin.⁴

4 DTB 2014; 52: 141-4

À PARTIR DE 2017: PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER

À partir de 2017, seule la version électronique des Folia continuera d'être publiée. Le principal défi de ce changement est de faire parvenir efficacement nos informations pharmacothérapeutiques et d'atteindre un public aussi large que possible. La rédaction du CBIP continue de réfléchir au meilleur moyen d'y parvenir. Tout conseil de votre part, en tant que lecteur, est le bienvenu à ce sujet (contacter redaction@cbip.be)!

La rédaction continuera de rédiger chaque mois un numéro de Folia, qui sera distribué par mail et non plus par la poste, à ceux et celles qui se seront inscrits. Certains articles et rubriques « En bref » pourront déjà être consultés plus tôt en ligne. Les actualités pharmacothérapeutiques importantes, dont la rédaction estime qu'elles doivent être diffusées rapidement (telles que de nouvelles études essentielles, des effets indésirables récemment détectés, des modifications importantes dans la réglementation, Informa-

tions récentes), seront mises en évidence sur le site sous forme de communiqués « Bon à savoir ». Le lecteur pourra s'inscrire pour recevoir une alerte e-mail dès qu'un nouveau « Bon à savoir » a été publié sur le site: une application est actuellement en cours de développement pour permettre les inscriptions en ligne. Cette application sera disponible sur notre site dans le courant du mois de mars 2016.

PS. Le Répertoire Commenté des Médicaments restera disponible sous format papier même après 2016. L'édition 2016 du Répertoire sera distribuée sous format papier en mai-juin, et pourra être consultée sur le site du CBIP dans le courant du mois de mars, en même temps que la mise à jour de « mars 2016 » du Répertoire. Le nouveau site Web du CBIP sera lancé à cette même période. Plus de détails à ce sujet, ainsi que sur les modifications principales de l'édition 2016, dans les Folia de mars.

À PROPOS DE NOS ORGANISATIONS SOEURS

- La nouvelle édition du "Formulaire de soins aux personnes âgées", publiée par Farmaka, est disponible sous une nouvelle présentation: voir www.farmaka.be
- La revue mensuelle Minerva est désormais disponible uniquement en ligne, et non

plus sous format papier: voir www.minerva-ebm.be. Si vous désirez recevoir la lettre d'information de Minerva ("Alert") par mail, vous pouvez vous inscrire sur le site Web de Minerva www.minerva-ebm.be

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- L'**aprémilast** (**Otezla**®▼; chapitre 12.3.2.20.), un inhibiteur de la phosphodiesterase-4, est un immunomodulateur qui a pour indication le traitement de l'arthrite psoriasique et du psoriasis modéré à sévère. Outre les effets indésirables communs des immunomodulateurs (infections, risque accru d'affections malignes), l'aprémilast expose à des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées) et à une perte de poids. L'aprémilast est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ib dans l'Introduction du Répertoire). On ne dispose pas de données comparatives concernant l'efficacité de l'aprémilast par rapport à d'autres traitements du psoriasis. Vu l'expérience encore très limitée, un traitement par l'aprémilast ne peut être envisagé qu'en cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux traitements conventionnels dans les cas graves de psoriasis et d'arthrite psoriasique.¹

- Le **siltuximab** (**Sylvant**®▼; chapitre 12.3.2.21.), un anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine 6, est un immunomodulateur qui a pour indication le traitement de la maladie de Castleman (maladie lymphoproliférative rare). Outre les effets indésirables communs des immunomodulateurs (infections, risque accru d'affections malignes), le siltuximab expose à des réactions allergiques parfois graves, des atteintes buccales et des troubles cutanés. Il s'agit d'un médicament orphelin.²

- La spécialité **Inductos**® (chapitre 9.6.), à base de **dibotermine alfa**, qui était utilisée en chirurgie orthopédique est suspendue, à la demande du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), en raison de problèmes de fabrication.

- Les spécialités **Deseril**®, à base de **méthysergide**, et **Sandomigran**®, à base de **pizotifène**, qui étaient utilisées dans la prophylaxie de la migraine (chapitre 10.9.2.) sont retirées du marché. La place de ces médicaments dans la prophylaxie antimigraineuse était limitée. Les β -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque (surtout le métoprolol et le propranolol) ont un meilleur rapport bénéfice/risque et constituent le traitement prophylactique antimigraineux de premier choix chez la plupart des patients. Les antiépileptiques acide valproïque et topiramate, ainsi que la flunarizine et l'amitriptyline sont des alternatives pour le traitement prophylactique de la migraine lorsque les β -bloquants ne sont pas suffisamment efficaces ou sont mal tolérés.

- La spécialité **Endrine**® (chapitre 17.3.2.2.) est retirée du marché; il n'existe plus de spécialité à base de **éphédrine à usage nasal**. L'éphédrine est encore disponible sous forme injectable pour le traitement de l'hypotension aiguë (chapitre 1.9.1.).

1 *Australian Prescriber* 2015; 38:177-8; *DTB* 2015; 53:105-7

2 *La Revue Prescrire* 2015;35:890-5

LA PLACE DU MÉTHYLPHÉNIDATE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT ATTEINT D'ADHD DOIT-ELLE ÊTRE RÉÉVALUÉE ?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 14/12/15]

Il ressort des résultats d'une *Cochrane Review* récente que le méthylphénidate est associé à un effet d'importance modérée à grande sur la symptomatologie des enfants et adolescents atteints d'ADHD, selon le jugement des enseignants. Cet effet est toutefois surestimé selon les auteurs, parce que la quasi-totalité des études présentait un risque élevé de biais. En l'absence de suffisamment de données d'études de bonne qualité dans un domaine qui se prête difficilement aux études cliniques randomisées, le médecin doit en grande partie faire appel à l'expérience des experts pour choisir le traitement. Le méthylphénidate reste, même après cette *Cochrane Review*, le médicament le mieux documenté et un bon choix chez les enfants et les adolescents ayant un diagnostic formel d'ADHD. Il n'est pas clair cependant dans quels sous-groupes le bénéfice est le plus important, et l'ampleur de l'effet est incertain. On ne dispose que de peu de données concernant les effets à long terme et il n'y a pas suffisamment d'études comparatives avec d'autres options de traitement. La fréquence des effets indésirables, tels qu'insomnie et perte d'appétit, est élevée. Pour toutes ces raisons, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par le méthylphénidate en dehors d'un diagnostic formel d'ADHD, et la nécessité d'un traitement doit être réévaluée régulièrement.

Les médias s'intéressent au rapport bénéfice/risque du méthylphénidate (Rilatine®, Concerta®, Equasym® et génériques) chez les enfants et les adolescents présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou *ADHD*). Cet intérêt a été suscité entre autres par la publication d'une *Cochrane Review* (publication dans *The BMJ*¹ avec un éditorial s'y rapportant²).

La *Cochrane Review*

– La *Cochrane Review* incluait 185 études cliniques randomisées concernant le méthylphénidate. Les études portaient essentiellement sur des enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'ADHD et dont le développement était normal (sans retard mental). La durée médiane des études ne dépassait pas 2 mois.

– Il ressort des résultats de la méta-analyse que le méthylphénidate est associé à un effet statistiquement significatif sur la symptomatologie des patients atteints d'ADHD. La différence moyenne standardisée (*standardized mean difference*) était de -0,77 (IC à 95 % -0,90 à -0,64) sur les symptômes d'ADHD selon le jugement des enseignants (19 études, n = 1698). L'importance de cet effet est considérée comme modérée à grande et correspond à une diminution de 9,6 points sur l'échelle d'évaluation de l'ADHD (*ADHD rating scale*, score maximum de 72 points; à partir d'une diminution de 6,6 points, on parle d'un effet cliniquement significatif). Cet effet positif du méthylphénidate est surestimé selon les auteurs, la quasi-totalité des études présentant un risque élevé de biais. Ce risque s'expliquait généralement par des

1 *BMJ* 2015;351:h5203 doi:10.1136/bmj.h5203

2 *BMJ* 2015;351:h5875 doi:10.1136/bmj.h5875

conflits d'intérêts, une mise en aveugle insuffisante des patients ou des personnes complétant les échelles d'évaluation, par le fait de rapporter de manière sélective les résultats, ou par un biais de sélection (inclusion sélective des sujets). Ceci diminue selon les auteurs la qualité des études et la fiabilité des résultats.

- L'utilisation du méthylphénidate engendrait chez une grande partie des patients (environ 25 %) des effets indésirables tels qu'insomnie et perte d'appétit; le risque d'effets indésirables rares mais graves tels qu'une mort subite d'origine cardiaque n'était pas accru. Ceci doit toutefois être interprété avec prudence: l'étude n'avait pas suffisamment de puissance statistique en ce qui concerne ces effets indésirables et la durée médiane des études ne dépassait pas 2 mois.

Quelques commentaires

- Le méthylphénidate reste, même après cette *Cochrane Review*, le médicament le mieux documenté et un bon choix chez les enfants et les adolescents ayant un diagnostic formel d'ADHD. Il n'est pas clair cependant dans quels sous-groupes le bénéfice est le plus important, et l'ampleur de l'effet est incertain vu les limites méthodologiques des études. Il est difficile de mener des études sur des médicaments pour le traitement de maladies psychiatriques, en particulier chez les enfants³. Les changements à évaluer sont souvent difficiles à déterminer par des critères objectifs et sont donc souvent interprétés différemment par les parents, les enseignants ou les médecins traitants. S'y ajoute aussi le problème de la mise en aveugle, parce que les enfants sous méthylphénidate présentent des effets

(indésirables) assez caractéristiques tels que l'insomnie. Parmi les méthodes d'étude alternatives, on pourrait penser à une étude observationnelle reposant sur des données cliniques rigoureusement enregistrées par des spécialistes, complétées par des données sur la consommation de médicaments chez les patients atteints d'ADHD.

- La durée médiane des études ne dépassait pas 2 mois. Etant donné qu'il s'agit souvent de jeunes patients qui seront traités de manière prolongée, il est essentiel d'améliorer les connaissances au sujet des effets à long terme du méthylphénidate, entre autres sur le développement psychosocial des enfants atteints d'ADHD. Davantage de données sont en outre nécessaires concernant les sous-groupes dans lesquels le traitement s'avère le plus bénéfique, et davantage d'études comparatives entre les différents traitements s'imposent.³

- Le débat difficile concernant la place du méthylphénidate chez l'enfant n'est pas rendu plus aisé par cette méta-analyse. Par ailleurs, les patients et les médecins souhaitent de plus en plus souvent traiter l'ADHD chez l'adulte, un domaine ayant encore moins fait l'objet d'études rigoureuses.

- En l'absence de suffisamment de données d'études de bonne qualité, le médecin doit en grande partie faire appel à l'expérience des experts pour choisir le traitement de l'ADHD. La fréquence des effets indésirables mineurs est élevée; les effets indésirables graves sont probablement très rares mais les données actuelles ne permettent pas d'en déterminer la fréquence de manière précise [*voir aussi Folia de mai 2012*]. On ne dispose que de peu de données concernant les effets à long terme et de peu d'études

3 *BMJ* 2015;350:h2168 doi:10.1136/bmj.h2168

comparatives avec d'autres options de traitement. Pour toutes ces raisons, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement au

méthylphénidate en dehors d'un diagnostic formel d'ADHD, et la nécessité d'un traitement doit être évaluée régulièrement.

CONTRÔLE PLUS STRICT DE LA PRESSION SYSTOLIQUE (< 120 mmHg): UTILE POUR CERTAINS PATIENTS ?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 01/12/15]

Dans les recommandations actuelles concernant le traitement de l'hypertension, les valeurs tensionnelles cibles suivantes sont proposées, que ce soit chez les patients à faible risque ou chez les patients à risque élevé (tels que les patients diabétiques, les patients atteints de troubles chroniques de la fonction rénale): < 140 mmHg pour la tension artérielle (TA) systolique, et 140 à 150 mmHg chez les personnes âgées de plus de 80 ans. Il ressort de l'étude récente SPRINT qu'un contrôle plus strict de la TA systolique, (valeur cible < 120 mmHg) est associé à une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaire, raison pour laquelle l'étude a été interrompue prématurément. L'étude a été menée auprès d'une population fortement sélectionnée (étaient entre autres exclus les patients diabétiques et les patients ayant des antécédents d'AVC) et les résultats ne peuvent donc être directement généralisés à toutes les personnes hypertendues. Les chiffres favorables en termes de mortalité doivent en outre être mis en balance avec un risque accru d'effets indésirables graves tels que syncope ou insuffisance rénale aiguë. Dans l'attente de l'évaluation rigoureuse des résultats de l'étude SPRINT par rapport aux données antérieures, rien ne justifie pour le moment de s'écarter des recommandations en vigueur.

Ces dernières semaines, le corps médical s'est fortement intéressé à l'étude SPRINT, dont les résultats ont été récemment publiés dans *The New England Journal of Medicine*¹. Dans cette étude randomisée, subsidiée par les autorités américaines, l'effet d'un traitement hypotenseur intensif (valeur cible < 120 mmHg pour la TA systolique) a été comparé à un traitement standard (valeur cible < 140 mmHg pour la TA systolique). Les critères de participation à l'étude étaient les suivants: âge minimum de 50 ans, pression systolique de 130 à 180 mmHg (sous traitement ou non) et risque cardio-vasculaire accru. Les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance cardiaque ou ayant des antécédents d'AVC, ainsi que les personnes

institutionnalisées, étaient exclues de l'étude. La durée prévue de l'étude était de 6 ans.

L'étude a été interrompue prématurément après un suivi médian de 3,26 ans en raison des résultats plus favorables dans le groupe traité de manière intensive. Le critère d'évaluation primaire (critère composite: infarctus du myocarde et autres syndromes coronariens aigus, AVC, insuffisance cardiaque ou mortalité cardio-vasculaire) était significativement moins fréquent dans le groupe traité de manière intensive, en comparaison avec le traitement standard: 5,2 % contre 6,8 % d'incidents, ce qui correspond à un *Number Needed to Treat* ou NNT de 61 sur 3 ans, c.-à-d. que 61 patients doivent être traités de manière

1 *N Engl J Med* 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1511939) avec éditorial (doi: 10.1056/NEJMe1513991 et doi: 10.1056/NEJMe1513301), publication en ligne le 09/11/2015

intensive pendant 3 ans pour éviter 1 incident supplémentaire. La mortalité totale était également significativement moins élevée dans le groupe traité de manière intensive: 3,3 % contre 4,5 %; NNT = 90. Des effets indésirables graves tels que hypotension, syncope et insuffisance rénale aiguë étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité de manière intensive. Le *Number Needed to Harm* ou NNH était de 90 pour la syncope, et de 56 pour l'insuffisance rénale aiguë.

Quelques commentaires et informations complémentaires

Risque cardio-vasculaire accru comme critère d'inclusion

Comme mentionné précédemment, un « risque cardio-vasculaire accru » constituait un critère d'inclusion important de l'étude SPRINT. Un « risque cardio-vasculaire accru » signifie la présence d'au moins un des facteurs suivants :

- troubles cardio-vasculaires symptomatiques ou asymptomatiques (p. ex. diminution de l'index de pression systolique cheville-bras), mais pas d'AVC;
- insuffisance rénale chronique (eGFR 20 - 59 ml/min/1,73 m²);
- score de Framingham sur le risque d'incident cardio-vasculaire fatal ou non fatal dans les 10 ans \geq 15 % (ce score est différent du modèle SCORE utilisé en Europe pour rapporter le risque d'incident cardio-vasculaire fatal);
- âge \geq 75 ans.

Des investigateurs non rattachés à l'étude SPRINT estiment, sur base d'une grande banque de données nationale, qu'environ 8 % de tous les américains adultes et environ

17 % de tous les américains adultes hypertendus répondent aux critères d'inclusion de l'étude SPRINT². Ceci signifie donc aussi que les résultats de l'étude SPRINT ne peuvent pas être directement généralisés à la population totale des patients hypertendus.

Population étudiée

- Les personnes incluses dans l'étude SPRINT (n = 9.361) étaient âgées d'environ 68 ans en moyenne, 28 % étaient âgées de 75 ans ou plus. L'IMC moyen était de 30 et l'eGFR (évaluant la fonction rénale) était de 72 ml/min/1,73 m² au début de l'étude. Environ la moitié des patients était traitée par l'acide acétylsalicylique, 43 % par une statine et 90 % prenaient déjà des antihypertenseurs avant le début de l'étude. Au début de l'étude, un tiers des patients présentait une pression systolique \leq 132 mmHg, un tiers présentait une pression systolique de 132-145 mmHg et un autre tiers une pression systolique \geq 145 mmHg.

- Comme mentionné précédemment, les patients diabétiques, insuffisants cardiaques ou ayant des antécédents d'AVC étaient exclus de l'étude. Une grande étude publiée antérieurement, l'étude ACCORD³, avait le même plan d'étude que l'étude SPRINT actuelle, mais portait en revanche sur des patients diabétiques et à risque cardio-vasculaire accru. Dans l'étude ACCORD, le traitement intensif n'a pas montré de bénéfice significatif sur la tension artérielle (valeur cible < 120 mmHg pour la TA systolique). La raison de ces résultats contradictoires doit encore être éclaircie.

Médicaments étudiés

Le médecin traitant était libre de choisir le traitement médicamenteux: diurétiques

2 *J Am Coll Cardiol* (doi : 10.1016/j.jacc.2015.10.037), publication en ligne le 31/10/2015

3 *N Engl J Med* 2010;362:1575-85 (doi : 10.1056/NEJMoa1001286)

thiazidiques, IECA et sartans, β -bloquants et antagonistes du calcium de type dihydropyridine ont été utilisés. Dans le groupe traité de manière intensive, les patients recevaient en moyenne 2,8 antihypertenseurs, contre 1,8 dans le groupe recevant le traitement standard. Les patients étaient suivis de manière très stricte, un contrôle étant effectué tous les 3 mois.

Critères d'évaluation

Comme mentionné précédemment, le traitement intensif s'est avéré supérieur en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composite et la mortalité totale.

4 *Heart Metab* 2011; 50: 32-5.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

RISQUE DE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX CUTANÉ SUBAIGU, BIEN QUE TRÈS FAIBLE, AVEC LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Dans le RCP et la notice de tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), il sera ajouté qu'il existe un risque très faible de lupus érythémateux cutané subaigu (*subacute cutaneous lupus erythematosus* ou SCLE), accompagné ou non d'arthralgie.¹ Il sera recommandé d'envisager le rôle de l'IPP en cas d'apparition d'un SCLE, et d'éviter l'exposition au soleil comme avec toute forme cutanée de lupus érythémateux. Cette adaptation du RCP est une décision de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), suite à l'analyse de notifications spontanées dans l'Union Européenne de cas publiés et des résultats d'une étude cas-témoins². Les résultats de l'étude cas-témoins suggèrent que le risque de SCLE chez les patients sous IPP est 3 fois supérieur à celui dans la population générale. Toutefois, vu la large utilisation des IPP et

Le bénéfique au niveau du critère d'évaluation primaire s'expliquait principalement par un bénéfique en termes d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardio-vasculaire; il n'y avait toutefois pas de différence significative au niveau du nombre d'infarctus du myocarde ou d'AVC.

Conclusion

Dans l'attente de l'évaluation rigoureuse des résultats de l'étude SPRINT par rapport aux données antérieures, rien ne justifie pour le moment de s'écarter des recommandations actuelles. Par ailleurs, il s'avère que dans la pratique quotidienne, la valeur cible < 140 mmHg est très difficile à atteindre⁴.

le faible nombre de cas, le risque semble très limité. Le SCLE peut survenir des semaines, des mois, voire des années après le début de la prise de l'IPP. Les lésions disparaissent généralement spontanément après l'arrêt de l'IPP.

Commentaire du CBIP

Bien qu'il soit très faible, ce risque de SCLE s'ajoute aux autres effets indésirables des IPP, tels que l'hypomagnésémie [voir Folia de juillet 2013], la néphrite interstitielle [voir Folia de mars 2007], les fractures [voir Folia d'avril 2009], les infections à *Clostridium difficile*, *Salmonella* et *Campylobacter* [voir Folia de juin 2012] et la *community-acquired pneumonia*. Cela signifie que le traitement doit être régulièrement revu chez les patients prenant un IPP pendant une longue période.

1 www.gov.uk/drug-safety-update/proton-pump-inhibitors-very-low-risk-of-subacute-cutaneous-lupus-erythematosus ; Drug and Therapeutics Bulletin 2015;53:125

2 *Br J Dermatol* 2010;167:296-305

