

Folia

Pharmacotherapeutica

Allongement de l'intervalle QT
et torsades de pointes d'origine
médicamenteuse

> **p. 82**

Informations récentes octobre 2012

> **p. 86**

Avis aux pharmaciens

> **p. 87**

Statines en prévention primaire:
état de la question

> **p. 88**

Pharmacovigilance: usage abusif
de méthylphénidate et phénomène
de Raynaud avec les stimulants
centraux

> **p. 90**

Périodique mensuel
Novembre 2012
Volume 39
Numéro 10

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Veiller à la sécurité du patient lors de la prescription ou la délivrance de médicaments n'est pas une tâche aisée. Ainsi, il n'est pas possible d'interpréter la signification clinique d'un avertissement concernant la possibilité d'allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, par un médicament sans avoir une connaissance de base de cet effet indésirable. C'est pourquoi ce numéro des Folia discute des causes et des risques de l'allongement de l'intervalle QT par des médicaments, ainsi que de la meilleure façon de réagir en pratique.

Le top 25 le plus récent des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI pour le secteur ambulatoire en 2011 montre une fois de plus la place prédominante des statines dans la prescription: une statine occupe les positions 1, 3 et 12. La question est de savoir si toutes ces prescriptions sont bien justifiées. Il est clair que ce ne sont pas des valeurs élevées de taux de cholestérol qui doivent être traitées, mais que la prise en charge d'un taux élevé de cholestérol doit être intégrée dans une prise en charge globale du risque cardio-vasculaire. Cela vaut tant pour la prévention secondaire (c.-à-d. chez les patients avec des antécédents d'accident cardio-vasculaire) que pour la prévention primaire (c.-à-d. chez les patients sans antécédents d'accident cardio-vasculaire). Ce numéro des Folia nuance la place des statines en prévention primaire en se basant sur une méta-analyse récente.

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. Bouffiuux (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paep (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 annuellement dans les Folia de décembre.

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET TORSADES DE POINTES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

On parle de torsades de pointes pour désigner une tachycardie ventriculaire, généralement associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), et dont l'issue peut être fatale. C'est la raison pour laquelle on accorde beaucoup d'attention à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments. Le fait que l'allongement de l'intervalle QT à l'ECG entraîne ou non des arythmies est un processus complexe, et l'arythmie ne survient généralement qu'en présence de plusieurs facteurs de risque. Le lien entre l'allongement de l'intervalle QT et la survenue de torsades de pointes est le plus évident pour les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine) et pour le sotalol; en revanche, l'amiodarone ne provoque que rarement des torsades de pointes, malgré le fait qu'elle allonge nettement l'intervalle QT. Certains médicaments sans visée cardiaque sont également susceptibles d'allonger l'intervalle QT; des torsades de pointes ne surviennent toutefois que rarement avec ces médicaments et généralement qu'en présence de facteurs de risque supplémentaires (p. ex. syndrome du QT long congénital, cardiopathie, hypokaliémie, interactions pharmacocinétiques ou prise de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT). Le présent article se penche sur (1) la survenue d'un allongement de l'intervalle QT et le lien avec les torsades de pointes, (2) les facteurs de risque d'un allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, (3) les médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes, et (4) les mesures de précaution à prendre pour diminuer le risque de torsades de pointes.

Survenue d'un allongement de l'intervalle QT et lien avec les torsades de pointes

L'intervalle QT est la représentation électrocardiographique de la dépolarisation ventriculaire et de la repolarisation qui suit. Etant donné que la durée de repolarisation dépend de la fréquence cardiaque, l'intervalle QT doit être corrigé en fonction de la fréquence cardiaque ($QT_{c} = QT / \sqrt{FC}$). La valeur normale est la suivante: chez les femmes $QT_{c} < 450$ msec, chez les hommes $QT_{c} < 440$ msec.

L'allongement de l'intervalle QT à l'ECG résulte généralement d'un ralentissement de la repolarisation des cellules myocardiques, le plus souvent provoqué par une décharge inadéquate d'ions K^{+} (due p. ex. à un défaut congénital au niveau des canaux potassiques ou à un blocage de ces canaux

par des médicaments). Le ralentissement de la repolarisation peut entraîner des dépolarisations précoces et des extrasystoles. Ce processus ne se déroule pas de manière homogène dans toutes les cellules du myocarde; lorsqu'il existe d'importantes différences régionales, les extrasystoles peuvent provoquer des torsades de pointes. Il s'agit d'une tachycardie ventriculaire polymorphe qui se manifeste sur le plan clinique par des vertiges, une syncope et des convulsions. Les torsades de pointes s'arrêtent généralement spontanément mais elles peuvent évoluer vers une fibrillation ventriculaire et la mort subite. Le fait que l'allongement de l'intervalle QT entraîne finalement ou non des arythmies est un processus complexe qui nécessite généralement une combinaison de plusieurs facteurs défavorables.

On estime que le risque de torsades de pointes est significatif lorsque l'intervalle QTc > 500 msec; il n'y a toutefois pas de valeur-seuil de l'intervalle QTc en dessous de laquelle le risque serait absent.

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes

Les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sont les suivants.

- Age > 65 ans.
- Sexe féminin.
- Cardiopathies: insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré.
- Troubles électrolytiques (particulièrement hypokaliémie et hypomagnésémie).

Il existe aussi un syndrome du QT long congénital dont la prévalence est estimée à 1 sur 2.000 à 2.500 enfants nés vivants. Il existe plusieurs formes de syndrome du QT long congénital qui diffèrent quant au type de défaut génétique et au risque de décès. Par ailleurs, on suppose que les patients qui développent des torsades de pointes suite à la prise de médicaments allongeant l'intervalle QT, ont également l'une ou l'autre prédisposition génétique et qu'ils pourraient être des porteurs hétérozygotes des mêmes mutations que celles responsables du syndrome du QT long congénital chez les patients homozygotes.

Ces facteurs de risque peuvent donner lieu "spontanément" à des problèmes, mais ils accroissent surtout le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes d'origine médicamenteuse.

Quels médicaments ?

- L'allongement de l'intervalle QT est documenté pour plusieurs médicaments.

Le tableau à la page 85 reprend une série de médicaments pour lesquels le risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu.

- En ce qui concerne les *antiarythmiques*, l'allongement de l'intervalle QT est lié à leur mécanisme d'action. L'allongement de l'intervalle QT est le plus prononcé avec les antiarythmiques de classe IA de Vaughan Williams (disopyramide, quinidine) et de la classe III (sotalol, amiodarone), et est moins important avec les antiarythmiques de classe IC (tels que le flécaïnide). Avec la plupart des antiarythmiques, il existe clairement un lien entre le degré d'allongement de l'intervalle QT et l'apparition de torsades de pointes. L'incidence des torsades de pointes pour plusieurs antiarythmiques utilisés à doses thérapeutiques est estimée à plus de 1%; exception faite de l'amiodarone qui allonge nettement l'intervalle QT, mais qui ne provoque que très rarement des torsades de pointes.

- La plupart des *médicaments sans visée cardiaque* susceptibles d'allonger l'intervalle QT ne provoquent que rarement des torsades de pointes, et l'on admet que l'incidence des torsades de pointes est beaucoup moins élevée que pour les antiarythmiques. Les torsades de pointes n'apparaissent en principe qu'en présence de plusieurs facteurs de risque. L'impact d'un effet indésirable rare peut toutefois être important lorsqu'il s'agit d'un médicament fréquemment utilisé.

- Le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes est en principe dose-dépendant; avec les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine), des torsades de pointes ont déjà été décrites à faibles doses.

- La polymédication peut encore accroître davantage le risque d'allongement de l'intervalle

QT et de torsades de pointes. C'est le cas lorsque plusieurs médicaments allongent l'intervalle QT sont pris simultanément, ou lorsqu'un médicament allongant l'intervalle QT est pris simultanément avec un médicament qui inhibe son métabolisme et augmente ainsi ses concentrations plasmatiques. Concernant les interactions, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments. Dans ce contexte, il est toutefois utile de rappeler l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur le CYP3A4, l'enzyme qui intervient dans le métabolisme de plusieurs médicaments allongant l'intervalle QT (entre autres la clarithromycine, le disopyramide, la dompéridone, l'érythromycine, la quinidine). La prise simultanée de médicaments susceptibles de provoquer des troubles électrolytiques (p.ex. les diurétiques augmentant la perte de potassium) ou de médicaments bradycardisants (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase tels que ceux utilisés p. ex. dans la démence d'Alzheimer) peut également accroître davantage le risque. Les β -bloquants (à l'exception du sotalol) et les antagonistes du calcium bradycardisants, diltiazem et vérapamil, ne posent probablement pas de problème malgré leur effet bradycardisant, parce qu'ils ont également un effet inhibiteur sur l'apparition d'extrasystoles.

- Plusieurs médicaments ont été retirés du marché ces dernières années en raison d'un allongement de l'intervalle QT et de l'apparition de torsades de pointes; il s'agit entre autres de la terfénadine et de l'astémizol (des antihistaminiques H₁), de la thioridazine (un antipsychotique) et du cisapride (un gastroprocinétique).

Mesures de précaution

Un certain nombre de mesures de précaution peuvent être utiles pour limiter autant que possible le risque d'allongement

de l'intervalle QT et de torsades de pointes.

- Chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital et chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT suite à un traitement médicamenteux, il convient d'éviter les médicaments allongant l'intervalle QT. Dans certaines formes du syndrome du QT long congénital, l'administration de β -bloquants (mais pas de sotalol!) peut faire partie du traitement.

- Chez les proches au premier degré de personnes décédées de mort subite à un jeune âge (< 40 ans), il est recommandé de réaliser un ECG avant de prescrire un médicament allongant l'intervalle QT, et en cas de prescription d'antiarythmiques, de refaire un ECG quelques jours après l'instauration du traitement.

- La réalisation systématique d'un ECG lors de l'instauration d'un médicament allongant l'intervalle QT n'est pas réaliste. En revanche, il importe de vérifier la présence de facteurs de risque sous-jacents d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes (voir plus haut). Les situations à risque suivantes requièrent une attention particulière: association de plusieurs médicaments allongant l'intervalle QT, association d'un médicament allongant l'intervalle QT avec un médicament qui inhibe son métabolisme, association d'un médicament allongant l'intervalle QT avec un diurétique augmentant la perte de potassium.

- En ce qui concerne les antiarythmiques, certainement ceux de la classe IA (disopyramide, quinidine) et le sotalol, certains estiment que le risque de torsades de pointes est tellement important qu'il est préférable, en particulier chez les patients présentant les facteurs de risque précités, d'instaurer le traitement en milieu hospitalier sous monitoring cardiaque. Selon d'autres, les antiarythmiques peuvent

Médicaments pour lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu

Antiarythmiques: <ul style="list-style-type: none">- Surtout les antiarythmiques de classe IA (disopyramide, quinidine) et de classe III (amiodarone, sotalol) [l'amiodarone ne provoque que rarement des torsades de pointes]- Moins fréquemment les antiarythmiques de classe IC (tels que le flécaïnide p.ex.)
<ul style="list-style-type: none">- L'antiémétique dompéridone (voir aussi Folia de novembre 2011; prudence avec des doses > 30 mg par jour)- L'antiémétique ondansétron (surtout à doses élevées par voie intraveineuse) ; les autorités de la santé, entre autres au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, ont décidé récemment que la dose maximale administrée en une fois en intraveineux avant une chimiothérapie ne peut pas dépasser 16 mg, via www.mhra.gov.uk, communiqué du 02/08/12)
Torémifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
Méthadone, un analgésique morphinique
<ul style="list-style-type: none">- Antipsychotiques (probablement surtout le dropéridol, le pimozide, le sertindol et l'halopéridol à doses élevées)- Antidépresseurs:<ul style="list-style-type: none">• Antidépresseurs tricycliques (surtout en cas de surdosage)• Citalopram et escitalopram<ul style="list-style-type: none">- Concernant le citalopram, l'EMA a récemment décidé de diminuer la dose maximale jusqu'à 40 mg par jour chez les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans, et jusqu'à 20 mg par jour chez les patients âgés de plus de 65 ans- Concernant l'escitalopram, l'EMA a récemment décidé de ne pas modifier la dose maximale chez les adultes jusqu'à l'âge de 65 ans (20 mg par jour), mais de diminuer la dose maximale chez les adultes âgés de plus de 65 ans jusqu'à 10 mg par jour- Atomoxétine, un stimulant central
Médicaments anti-infectieux: <ul style="list-style-type: none">- Erythromycine (surtout en i.v.), clarithromycine, télichromycine, azithromycine (avec l'azithromycine, un risque de mort subite a été décrit récemment; voir rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web, communiqué du 24/05/12)- Moxifloxacine (dans une moindre mesure également la lévofloxacine et l'ofloxacine)- Amphotéricine B (surtout en cas de doses élevées et de perfusion rapide)- Chloroquine- Artéméter+luméfantrine et arténimol + pipéraquine- Pentamidine- Certains inhibiteurs de protéase (atazanavir, lopinavir, saquinavir)
Antitumoraux: <ul style="list-style-type: none">- Trioxyde d'arsenic- Inhibiteurs de la tyrosine kinase (dasatinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib)

être instaurés en ambulatoire, mais cela ne peut se faire qu'après une interprétation minutieuse de l'ECG et une évaluation des facteurs de risque. Pour le sotalol, il convient en outre d'adapter la dose suivant la fonction rénale.

- Lorsque l'intervalle QTc est supérieur à 500 msec, il convient certainement

d'évaluer de manière critique la nécessité de poursuivre le traitement, et le médicament incriminé sera de préférence arrêté. Il convient également de rechercher les facteurs de risque sous-jacents tels qu'une hypokaliémie ou des interactions médicamenteuses.

- Un patient qui prend un médicament allongeant l'intervalle QTc doit être averti des symptômes pouvant indiquer des troubles du rythme cardiaque (palpitation, vertiges, syncope). Lorsque de tels symptômes se manifestent, il convient d'arrêter le médicament incriminé,

de contrôler l'ECG et de corriger les facteurs de risque sous-jacents éventuels (hypokaliémie, bradycardie).

Note

Les références de cet article sont disponibles sur notre site Web.

Informations récentes octobre 2012

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

▼ : médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le **racécadotril** (**Tiorfix**®▼; chapitre 3.6.4.) est un antidiarrhéique commercialisé à l'étranger depuis 1993; il s'agit d'un inhibiteur des enképhalines (des enzymes responsables de la dégradation de certains opioïdes endogènes, les enképhalines) particulièrement au niveau de la muqueuse intestinale. Le racécadotril exerce une activité périphérique en diminuant l'hypersécrétion intestinale. La posologie mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est chez l'adulte de 100 mg suivie de 100 mg 3 x par jour, et chez l'enfant âgé de plus de 3 mois de 1,5 mg/kg, 3 x par jour. Ses principaux effets indésirables consistent en de la constipation secondaire et des céphalées. Le racécadotril est contre-indiqué en présence de fièvre et de selles glaireuses ou sanglantes (dysenterie aiguë). Son innocuité en cas d'insuffisance hépatique ou rénale n'est pas établie. Dans les études (réalisées en milieu hospitalier), une efficacité faible et uniquement symptomatique a été constatée avec le racécadotril, mais il faut attirer l'attention sur le fait que dans ces études, le racécadotril était toujours adminis-

tré en complément d'une réhydratation orale. On ne dispose pas de données quant à un effet éventuel du racécadotril sur la mortalité ou le risque d'hospitalisation. Dans les études comparatives avec le lopéramide (un dérivé des opiacés, freinateur du transit intestinal), les deux traitements avaient une efficacité comparable, ne diminuant que de quelques heures l'épisode diarrhéique.

Il faut garder à l'esprit que la prise en charge de la diarrhée aiguë repose avant tout sur des mesures de réhydratation, et que les antidiarrhéiques n'ont qu'une place très limitée, en particulier chez les jeunes enfants. Les formes de racécadotril destinées à l'usage chez l'enfant sont soumises à prescription. En ce qui concerne la prise en charge de la diarrhée aiguë chez l'enfant, voir Folia de juillet 2009. [*Clinical Evidence*, search date january 2010; *La Revue Prescrire* 2001; 21: 504-5 et 2009; 29: 348]

- **Xiapex**®▼ (chapitre 9.6.) est un produit lyophilisé à base de **collagénases** extraites du *Clostridium histolyticum* qui est proposé en injection locale dans le traitement de la

maladie de Dupuytren chez les patients ayant une corde palpable due à une contracture de l'aponévrose palmaire. Les principaux effets indésirables consistent en des réactions locales au site d'injection; des ruptures tendineuses ont également été décrites. Dans les études réalisées, le traitement par collagénases (1 à 3 injections à un mois d'intervalle) a entraîné, dans environ la moitié des cas, une réduction quasi complète de la contracture des doigts un mois après la dernière injection, avec un taux de récidence à un an estimé à 25%. La durée d'action et la balance bénéfices-risques à long terme ne sont toutefois pas connues. L'injection locale de collagénases pourrait donc être une alternative au traitement chirurgical. Ce traitement est réservé à l'usage hospitalier. [*La Revue Prescrire* 2011; 32: 648-50]

- **Ozurdex®** (chapitre 16.9.) est un implant intravitréen à base de **dexaméthasone** proposé dans le traitement de l'œdème

maculaire consécutif à une occlusion veineuse et de l'uvéïte du segment postérieur de l'œil.

- Les **suppositoires bébé à base de dompéridone 10 mg (Motilium®)** sont retirés du marché. En ce qui concerne l'utilisation de dompéridone chez les jeunes enfants, l'attention a été attirée dans les Folia d'août 2011 sur la suspicion d'un allongement de l'intervalle QT chez les jeunes enfants.

- Le **vaccin contre l'influenza Agripal®** n'est pas commercialisé cette saison et n'est donc pas disponible pour la vaccination contre la grippe saisonnière 2012-2013, contrairement à ce qui était mentionné dans les Folia de juillet 2012.

- La spécialité **Wartec®** à base de **podophyllotoxine** qui était utilisée dans le traitement des condylomes acuminés, est retirée du marché.

AVIS AUX PHARMACIENS

A partir de janvier 2013, le CBIP utilisera, pour l'envoi postal de ses publications (Folia Pharmacotherapeutica, Répertoire Commenté des Médicaments, Fiches de Transparence) aux pharmaciens, le fichier d'adresses actualisé mensuellement par le SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement.

Ce fichier d'adresses est basé sur votre enregistrement auprès de votre Commission Médicale Provinciale (CMP). Les pharmaciens enregistrés auprès d'une CMP ne doivent donc plus communiquer leur changement d'adresse au CBIP.

Les pharmaciens qui ne sont pas enregistrés auprès d'une CMP mais qui souhaitent encore recevoir les publications du CBIP, peuvent dès

à présent en faire la demande en remplissant le formulaire d'inscription en ligne via www.cbip.be/form; en cas de changement d'adresse, seuls ces pharmaciens doivent remplir un nouveau formulaire en ligne.

Nous vous informons également que les publications imprimées du CBIP ne seront désormais plus envoyées qu'à l'adresse du domicile légal.

Il se pourrait que, suite à l'utilisation de ce nouveau fichier d'adresses, certains pharmaciens qui avaient demandé de ne plus recevoir les publications imprimées du CBIP, les reçoivent à nouveau. Si vous ne souhaitez plus recevoir ces publications, veuillez nous le faire savoir en envoyant un courriel à administration@cbip.be

STATINES EN PREVENTION PRIMAIRE: ETAT DE LE QUESTION

Le traitement de l'hypercholestérolémie doit s'intégrer dans une prise en charge globale du risque cardio-vasculaire. Des mesures non médicamenteuses telles que le sevrage tabagique, une alimentation saine et de l'exercice physique représentent la base de la prévention cardio-vasculaire. En prévention primaire, on peut décider d'instaurer ou non un traitement par une statine en fonction du score de risque cardio-vasculaire du patient.

L'efficacité des statines chez les personnes ayant des antécédents d'accidents cardio-vasculaires (prévention secondaire) ne fait aucun doute, et ne fait pas l'objet de cet article. Les données concernant l'intérêt des statines en prévention primaire, c.-à-d. chez des personnes sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires, sont par contre moins univoques: plus le risque cardio-vasculaire est faible, plus l'effet escompté du traitement sera faible.

Résultats de méta-analyses récentes

Une méta-analyse sur les statines dans la prévention cardio-vasculaire, réalisée à partir des données individuelles des patients, a été publiée récemment dans *The Lancet* [*The Lancet* 2012;380:581-90 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5) avec un éditorial 545-7 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60694-1)]. Cette méta-analyse de 27 études randomisées a été menée par les *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, un consortium composé principalement des auteurs des études initiales sur les statines, dont la plupart étaient sponsorisées par l'industrie. Les données individuelles des patients étant disponibles, les auteurs ont pu classer les patients en plusieurs groupes en fonction du risque cardio-vasculaire, et calculer pour chacun de ces groupes l'effet d'un traitement par une statine. Dans le groupe avec des antécédents d'accidents cardio-vasculaires comme dans le groupe sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires, les patients ont encore été subdivisés en sous-groupes à faible risque

ou à risque élevé sur base de facteurs de risque complémentaires éventuels, tels que le diabète par exemple. Les auteurs concluent que les statines sont efficaces dans la prévention des accidents vasculaires majeurs, indépendamment de l'âge ou du sexe, mais aussi indépendamment du taux de cholestérol au début du traitement, ou des antécédents de maladies cardio-vasculaires. Les statines sont efficaces aussi bien chez les patients avec le risque cardio-vasculaire le plus élevé (principalement en cas d'antécédents d'accidents cardio-vasculaires) que chez les patients avec le risque cardio-vasculaire le plus faible (pas d'antécédents d'accidents cardio-vasculaires et risque cardio-vasculaire faible), et d'après les auteurs, leurs bénéfices contrebalancent leurs inconvénients.

Dans la méta-analyse précitée, un effet statistiquement significatif a donc été constaté avec les statines en prévention primaire d'accidents cardio-vasculaires chez des personnes à faible risque cardio-vasculaire: une diminution de 39 % du risque relatif d'accidents cardio-vasculaires majeurs a été observée pour chaque réduction de 1 mmol/l (1 mmol/l = 40 mg/dl) du LDL-cholestérol. Cependant, vu que le risque de base est très faible dans cette population, le bénéfice absolu est très faible: ainsi, dans le groupe avec le risque le plus faible, 167 personnes ont dû être traitées pendant 5 ans pour éviter 1 accident cardio-vasculaire majeur supplémentaire. Aucun effet significatif n'a été observé sur la mortalité dans cette population à faible risque.

Ces dernières années, plusieurs méta-analyses ont été publiées sur les statines en prévention primaire [voir Folia de février et de mars 2011], dont les résultats peuvent à première vue sembler contradictoires. Pourtant, si l'on compare ces méta-analyses, y compris la plus récente parue dans *The Lancet*, on s'aperçoit que les résultats coïncident en grande partie; l'interprétation et les conclusions qu'en font les auteurs diffèrent toutefois [BMJ 2009;338:b2376 (doi: 10.1136/bmj.b2376), Arch Int Med 2010;170:1024-31, Cochrane Database Syst Rev 2011;1. Art. No.: CD004816 (doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4), CMAJ 2011;183:E1189-1202. doi:10.1503/cmaj.101280, Lancet 2010;376:1670-81 (doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5)].

- En ce qui concerne la prévention primaire des *accidents cardio-vasculaires majeurs*, toutes les méta-analyses relèvent un bénéfice statistiquement significatif lors d'un traitement par une statine, mais le bénéfice est toutefois faible en valeur absolue.
- En ce qui concerne la *mortalité*, vasculaire et non vasculaire, les résultats des différentes méta-analyses ne sont pas univoques; il s'agit cependant ici de très faibles différences à la limite de la signification statistique. Le bénéfice absolu paraît donc très faible: en prévention primaire, environ 1.000 personnes devraient être traitées pendant un an pour éviter 1 décès supplémentaire.

Implications pour la pratique

- Le traitement de l'hypercholestérolémie doit s'intégrer dans une prise en charge globale du risque cardio-vasculaire. Un taux élevé de cholestérol ne représente qu'un aspect parmi d'autres, et un âge avancé ou le tabagisme ont un impact bien plus grand sur le risque cardio-vasculaire que l'augmentation des taux de cholestérol. Ce n'est

pas le taux de lipides qu'il convient de traiter, mais le risque cardio-vasculaire.

- Le score de risque cardio-vasculaire du patient peut être calculé à l'aide des tables de risque SCORE adaptées à la situation belge. Ces tables de risque peuvent être téléchargées à partir du site Web de l'INAMI [www.inami.be/drug/fr/drugs/recommendation/pdf/table_statines.pdf].
- Les mesures non médicamenteuses telles que le sevrage tabagique, une alimentation saine et de l'exercice physique représentent la base de la prévention cardio-vasculaire. Le sevrage tabagique par exemple entraîne une diminution plus marquée du risque qu'un traitement par une statine. L'instauration d'un traitement médicamenteux, par exemple par une statine, ne doit pas faire oublier ces mesures.
- Bien qu'un bénéfice limité ait été démontré avec les statines en prévention primaire, aucun argument ne justifie actuellement un usage systématique, certainement pas chez les patients à faible risque, vu le très faible bénéfice en valeur absolue. En prévention primaire, le bénéfice potentiel est le plus grand chez les personnes avec le risque cardio-vasculaire le plus élevé, telles que les patients diabétiques, ceux atteints d'une insuffisance rénale chronique, ceux avec des antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires précoces ou ceux qui ont un risque cardio-vasculaire global, évalué à l'aide du modèle SCORE, nettement accru.
- Le bénéfice escompté d'un tel traitement par statines doit être mis en balance individuellement avec les effets indésirables potentiels à long terme, tels que la myopathie ou le développement d'un diabète de type 2, le coût et le risque de médicaliser une population « saine ».

USAGE ABUSIF DE METHYLPHÉNIDATE ET PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD AVEC LES STIMULANTS CENTRAUX

- *La Revue Prescrire* [2012; 32: 428] attire l'attention sur le fait que **l'usage abusif de méthylphénidate** a augmenté ces dernières années en France. Il s'agit surtout d'adolescents et de jeunes adultes qui ont recours au méthylphénidate, entre autres dans l'espoir d'améliorer leur concentration et leurs prestations scolaires, comme amaigrissant ou à des fins récréatives. Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les indications du méthylphénidate sont l'ADHD (Concerta®, Rilatine® et Rilatine Modified Release®) et la narcolepsie (Rilatine®). En Belgique aussi, l'utilisation *off-label* de méthylphénidate (p.ex. pendant les périodes d'examen ou pour un usage récréatif) est préoccupante. Divers effets indésirables centraux et psychiques (p.ex. une instabilité émotionnelle), pouvant aller jusqu'à des épisodes de psychose et des convulsions (surtout en cas de surdosage), ainsi que des effets indésirables cardiaques peuvent survenir, et des phénomènes de tolérance et de dépendance peuvent apparaître.

- Un médecin a constaté un **phénomène de Raynaud** chez plusieurs enfants traités par le méthylphénidate dans le cadre de l'ADHD, et nous a demandé s'il s'agit d'un effet indésirable connu des stimulants

centraux. Dans la littérature, on mentionne effectivement la possibilité d'un tel problème chez les enfants et les adolescents. Il s'agit cependant de données limitées et de nature observationnelle: une étude cas-témoins de petite taille et la publication de quelques cas avec le méthylphénidate et la dexamphétamine; des notifications spontanées à des Centres de pharmacovigilance avec l'atomoxétine et le méthylphénidate. Dans un article de synthèse récent, il est mentionné que les amphétamines et les sympathicomimétiques peuvent provoquer ou aggraver les symptômes du phénomène de Raynaud [*Brit Med J* 2012; 344: e289 (doi : 10.1136/bmj.e289)]. Le RCP belge des spécialités à base d'atomoxétine (Strattera®) et de méthylphénidate (Concerta®, Rilatine®) mentionne le phénomène de Raynaud comme un effet indésirable rare. Bien que les données soient insuffisantes pour démontrer un lien de causalité, ces médicaments doivent être envisagés comme une cause possible si un phénomène de Raynaud survient lors d'un traitement par l'atomoxétine ou le méthylphénidate.

[Concernant les stimulants centraux, voir aussi Folia d'avril 2012 et de mai 2012, et la fiche de transparence « Prise en charge de l'ADHD »]

