

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Février 2011
Volume 38
Numéro 2

Bon à savoir: traitement
hypocholestérolémiant intensif par
une statine à doses élevées

> **p. 10**

En bref: hypertension artérielle chez
l'enfant

> **p. 12**

Bon à savoir: acide acétylsalicylique
en prévention primaire du cancer
colorectal

> **p. 13**

L'étude JUPITER reste sujet à
controverse

> **p. 14**

Informations récentes janvier 2011

> **p. 15**

Bon à savoir: prise en charge de la
pédiculose: quelques rappels

> **p. 15**

Hyperhomocystéinémie et
traitement par la vitamine B

> **p. 17**

Pharmacovigilance: diphosphonates
et risque de cancer de l'œsophage

> **p. 18**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

De plus en plus de données indiquent que les statines ne sont souvent pas suffisamment utilisées chez les patients pouvant en tirer le plus grand bénéfice. En revanche, ces médicaments sont bien trop souvent prescrits en prévention primaire, alors que le rapport coût-bénéfices n'est souvent pas favorable dans ce cas. Ce numéro des Folia propose deux articles sur les statines. Le premier concerne de nouvelles données concernant l'emploi des statines en prévention primaire, et l'autre apporte des éclaircissements sur la place des doses élevées de statines.

Les médias abordent régulièrement, de manière plus ou moins nuancée, la place de l'acide acétylsalicylique en prévention du cancer colorectal. A l'occasion d'une publication récente, ce numéro des Folia reprend dès lors un certain nombre de certitudes et d'incertitudes à ce sujet.

Le diagnostic et la stratégie thérapeutique de la pédiculose laissent parfois à désirer. Il appartient au médecin et au pharmacien de veiller à une approche optimale. A cette fin, ils doivent disposer d'informations correctes, telles que celles proposées entre autres dans ce numéro des Folia.

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, 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 (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements 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, M.L. Bouffiuox (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens,
F. Froyman, 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), K. Vantiegheem.

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 Bureau 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.

TRAITEMENT HYPOCHOLESTEROLEMIANT INTENSIF PAR UNE STATINE A DOSES ELEVEES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 14/12/2010]

- Chez les patients présentant des antécédents d'accidents cardio-vasculaires ou un syndrome coronarien aigu, l'administration d'une statine à doses élevées peut entraîner une faible diminution du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs, comparé à la dose standard. Ceci n'a toutefois pas été démontré dans toutes les études. Si l'on envisage l'administration d'une statine à doses élevées chez des patients à risque cardio-vasculaire très élevé (antécédents d'accidents cardio-vasculaires, syndrome coronarien aigu), il convient de mettre en balance le bénéfice supplémentaire éventuel, le risque accru d'effets indésirables et le coût plus élevé, comme mentionné dans les Folia de septembre 2009.
- Chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé mais avec un faible taux de cholestérol-LDL, un traitement par une statine peut tout de même s'avérer avantageux.

Les Folia de septembre 2009 ont abordé les preuves disponibles concernant les avantages des statines à doses élevées, comparé aux doses standard. *The Lancet* a publié récemment l'étude SEARCH et une méta-analyse concernant les statines à doses élevées. Par ailleurs, une méta-analyse sur les statines a également été publiée dans *The Lancet*, et le Centre Fédéral d'Expertise (KCE) vient aussi de publier un rapport sur les statines.

L'étude SEARCH et une méta-analyse sur les statines à doses élevées

Cinq études randomisées, ayant comparé des statines à doses élevées avec la dose standard, ont été publiées jusqu'à ce jour¹;

toutes ont été menées chez des patients à risque élevé ayant des antécédents d'accidents cardio-vasculaires ou présentant un syndrome coronarien aigu. Sur les 5 études, seules 2 études (PROVE IT-TIMI 22 et TNT, voir Folia de septembre 2009) ont relevé un bénéfice supplémentaire statistiquement significatif en faveur des doses élevées sur l'apparition d'accidents cardio-vasculaires majeurs; les 3 autres études (l'étude SEARCH qui vient juste d'être publiée [*The Lancet* 2010;376:1658-69, avec un éditorial 1622-4], et les études A to Z et IDEAL, voir Folia de septembre 2009) n'ont pas révélé de bénéfice supplémentaire statistiquement significatif en faveur des doses élevées.

¹ Dans les 5 études, on a utilisé comme « doses standard » : l'atorvastatine à 10 mg par jour, la pravastatine à 40 mg par jour, la simvastatine à 20 mg par jour; et comme « doses élevées » : l'atorvastatine à 80 mg par jour, la simvastatine à 80 mg par jour. Pour info, les « doses usuelles » mentionnées dans les notices sont: atorvastatine 10 mg par jour, simvastatine 20 à 40 mg par jour, pravastatine 40 mg par jour.

D'après une méta-analyse ayant réuni les données individuelles de ces 5 études [The Lancet 2010;376:1670-81, avec un éditorial 1622-4], les statines à doses élevées présentent un bénéfice supplémentaire statistiquement significatif: diminution supplémentaire du cholestérol-LDL de 0,5 mmol/l (19,3 mg/dl) et diminution supplémentaire du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs de 15%. La méta-analyse ne révèle pas d'augmentation de la mortalité non vasculaire ou du risque de cancer avec des taux plus faibles de cholestérol-LDL, ce qui est rassurant. Plusieurs effets indésirables n'ont pas été étudiés en détail (tels que le diabète, les troubles hépatiques). Par contre, la rhabdomyolyse a été étudiée, et survenait plus fréquemment avec les doses élevées qu'avec la dose standard: 4 cas supplémentaires sur 10.000 patients.

Il existe à première vue une contradiction entre les résultats des études individuelles et ceux de la méta-analyse. Ceci pourrait s'expliquer (1) par l'augmentation du pouvoir statistique obtenu en regroupant plusieurs études, et (2), par le fait que la diminution supplémentaire du cholestérol avec les statines à doses élevées était plus faible que prévu, comme par exemple dans le cas de l'étude SEARCH. Les investigateurs de l'étude SEARCH n'ont donc pas pu vérifier l'hypothèse selon laquelle "une diminution supplémentaire du cholestérol-LDL diminuerait encore davantage le risque cardio-vasculaire".

La méta-analyse apporte peut-être des arguments en faveur des statines à doses élevées par rapport aux doses standard chez certains patients à risque élevé. Il convient

cependant de ne pas perdre de vue les résultats négatifs d'un certain nombre de ces études individuelles.

Note

- A ce propos, une méta-analyse de 21 études randomisées ayant comparé une statine à dose standard avec un placebo ou l'absence de traitement, a aussi été publiée dans cette même édition de *The Lancet* [The Lancet 2010;376:1670-81, avec un éditorial 1622-4]; il s'agit d'études en prévention primaire ou secondaire chez des patients à risque élevé.

Cette méta-analyse est en fait une mise à jour d'une méta-analyse antérieure [voir Folia de septembre 2009]. La méta-analyse actualisée ne modifie pas la conclusion de la méta-analyse précédente: les statines à dose standard diminuent les taux de cholestérol-LDL de 1,07 mmol/l en moyenne (41,37 mg/dl), réduisant ainsi de 22% le risque d'accidents vasculaires majeurs, qu'il s'agisse d'une réduction de 4 à 3 mmol/l par exemple (154,68 à 116 mg/dl), ou de 3 à 2 mmol/l (116 à 77,34 mg/dl). Plus le risque de base du patient est élevé, plus le gain de 22% sera élevé en chiffres absolus. Ces données confirment que, chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé mais avec de faibles taux de cholestérol-LDL, le traitement par une statine peut tout de même s'avérer avantageux. Rien ne prouve jusqu'à présent que les différentes statines à leur dose standard diffèrent entre elles quant à leur effet cardioprotecteur. Le risque de rhabdomyolyse à la dose standard était légèrement accru, comparé au placebo ou à l'absence de traitement: 1 cas supplémentaire sur 10.000 patients.

- Selon un **rapport** récent du **Centre Fédéral d'Expertise (KCE)** (http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3461&CREF=18222), les statines ne sont pas encore suffisamment utilisées en prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires. Il ressort du rapport que l'usage des statines en Belgique a été multiplié par 20 ces 12 dernières années, mais que cette augmentation est surtout due à une augmentation de l'usage des statines en prévention primaire, dans laquelle le bénéfice est nettement moins grand

que dans la prévention secondaire. Selon le KCE toujours, rien ne prouve que les statines à leur dose standard diffèrent entre elles quant à leur effet cardioprotecteur. Le KCE conclut que les statines doivent être considérées comme une composante de la gestion globale de la prévention cardio-vasculaire et que l'adaptation du mode de vie, comme l'arrêt du tabagisme, une augmentation de l'activité physique et une alimentation saine, devrait être considérée comme prioritaire.

En bref

- **L'hypertension artérielle chez l'enfant** est relativement rare, et elle est associée, plus fréquemment que chez l'adulte, à d'autres pathologies (surtout rénales, cardiaques ou endocriniennes). Avant d'instaurer un traitement, il est important d'exclure une cause sous-jacente dont le diagnostic est cependant souvent difficile. En cas d'hypertension secondaire, on proposera autant que possible un traitement étiologique. On assiste toutefois aussi à une augmentation de l'incidence de l'hypertension primaire (idiopathique, essentielle) qui, outre une prédisposition génétique, peut s'expliquer en partie par les changements de style de vie, les habitudes alimentaires et l'obésité. Dans ce cas, la première étape consiste en toute logique à adapter le style de vie, notamment chez les enfants plus âgés et les adolescents. On connaît mal les conséquences de l'hyperten-

sion primaire à long terme, et par ailleurs, on ne dispose pas de données concernant l'effet des antihypertenseurs sur la morbidité ou la mortalité chez l'enfant. Certains antihypertenseurs ont été évalués chez l'enfant sur des critères d'évaluation intermédiaires; il s'agit surtout de certains diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants, IECA, sartans et antagonistes du calcium. Lorsque l'hypertension primaire nécessite un traitement antihypertenseur chronique, il semblerait que le choix puisse se faire comme chez l'adulte. Les effets indésirables des antihypertenseurs chez l'enfant semblent comparables à ceux observés chez l'adulte. [*La Revue Prescrire* 2010;30:286-7] Des recommandations concernant la prise en charge de l'hypertension chez l'enfant et l'adolescent ont été publiées en 2009 par l'*European Society of Hypertension* [*Journal of Hypertension* 2009;27:1719-42].

ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE EN PREVENTION PRIMAIRE DU CANCER COLORECTAL

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 10/12/2010]

Les résultats d'une analyse d'études contrôlées indiquent que la prise d'acide acétylsalicylique pendant plusieurs années diminue l'incidence du cancer colorectal, et la mortalité liée à celui-ci. Bien que ces résultats paraissent encourageants, un certain nombre de questions persistent. On ne sait pas non plus quels sont les types de patients avec un risque élevé chez lesquels l'administration d'acide acétylsalicylique pourrait être envisagée en prévention primaire du cancer colorectal.

La place de l'acide acétylsalicylique en prévention du cancer colorectal a été discutée dans les Folia de janvier 2010. La conclusion était qu'en l'absence d'études randomisées contrôlées et vu le risque d'effets indésirables (notamment d'hémorragie gastro-intestinale), l'administration d'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée en prévention du cancer colorectal. Récemment, l'attention a été attirée dans les médias sur le fait que de faibles doses d'acide acétylsalicylique pourraient réduire la mortalité liée au cancer colorectal. Ces communiqués font suite à la publication récente dans *The Lancet* d'une étude sur les effets à long terme de l'acide acétylsalicylique sur l'incidence du cancer colorectal et sur la mortalité liée au cancer colorectal [*The Lancet* 2010;376:1741-50 avec un commentaire 376:1713-4]. Les auteurs ont regroupé les données provenant de cinq études randomisées contrôlées (réalisées dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire) et ont analysé l'effet de l'acide acétylsalicylique en prévention du

cancer colorectal après un suivi de 20 ans. Les résultats indiquent que la prise d'acide acétylsalicylique pendant plusieurs années (6 ans en moyenne) à une dose d'au moins 75 mg p.j. diminue de 24% l'incidence du cancer colorectal et de 35% la mortalité liée à celui-ci. Il convient toutefois d'interpréter ces résultats avec prudence vu l'existence d'un certain nombre de limitations de cette étude.

- Dans aucune des études analysées, le cancer colorectal n'était un critère d'évaluation primaire.
- La plupart des patients inclus dans ces études étaient des hommes présentant un risque cardio-vasculaire élevé.
- Le taux d'abandon dans les études était important.
- La diminution de mortalité observée concernait uniquement la mortalité liée au cancer colorectal et non la mortalité totale. Dans cette étude, on n'a donc pas pris en compte la mortalité éventuelle causée par les effets indésirables de l'acide acétylsalicylique.

L'ÉTUDE JUPITER RESTE SUJET A CONTROVERSE

L'étude JUPITER traite de l'usage de la rosuvastatine (Crestor®) en prévention primaire des accidents cardio-vasculaires. Cette étude a été interrompue prématurément en raison de la diminution marquée du nombre d'accidents cardio-vasculaires avec la rosuvastatine, comparé au placebo [voir Folia de janvier 2009 et de juillet 2010]. L'étude JUPITER fait toujours l'objet de discussions, comme le rapportent récemment les auteurs de deux articles parus dans les *Archives of Internal Medicine* [2010;170:1032-6 et 1073-7].

- Il existe des indices selon lesquels certaines personnes impliquées dans l'étude JUPITER présentent des conflits d'intérêts: l'étude a été financée par le fabricant de Crestor®, et neuf des quatorze auteurs de la publication de l'étude JUPITER avaient des liens financiers avec la firme. L'investigateur principal est en outre copropriétaire du brevet sur le test de la protéine C réactive ultrasensible ("high sensitivity C-reactive protein" ou hsCRP). Pour rappel, l'un des principaux critères d'inclusion dans l'étude JUPITER était un taux accru de hsCRP. L'hypothèse avancée est que, chez les patients présentant un taux accru de hsCRP, un traitement par une statine présente un intérêt, même en l'absence de taux de cholestérol nettement accru. L'étude JUPITER ne permet pas de confirmer cette hypothèse.
- L'arrêt prématuré de l'étude a probablement conduit à surestimer l'effet de la rosuvastatine et n'a pas permis de récolter des informations importantes sur l'innocuité à long terme.
- L'effet sur le critère d'évaluation primaire cardio-vasculaire composé était important

en chiffres relatifs (diminution du risque de 44%), mais il était moins impressionnant en chiffres absolus (le NNT sur une période de 1,9 ans était de 82, c.-à-d. que 82 patients devaient être traités pendant 1,9 ans par la rosuvastatine, comparé au placebo, pour prévenir un seul accident cardio-vasculaire supplémentaire).

- Dans l'étude JUPITER, la mortalité cardio-vasculaire était étonnamment basse par rapport au nombre d'accidents cardio-vasculaires non fatals. La mortalité cardio-vasculaire était aussi faible, vu ce à quoi l'on pouvait s'attendre à partir d'études épidémiologiques. On suppose l'existence de biais, et l'arrêt prématuré de l'étude y joue probablement un rôle.

Les auteurs de l'étude JUPITER ont répondu à un certain nombre de critiques dans un article paru dans *The American Journal of Cardiology* [2010; 106:1351-6]. Il est évident que l'interprétation de données identiques peut déboucher sur des conclusions différentes.

Une méta-analyse récente sur les statines en prévention primaire chez des patients à risque élevé (donc sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires) apporte des informations supplémentaires importantes pour la pratique. Cette méta-analyse – avec l'étude JUPITER comme principale étude incluse – ne révèle pas de bénéfice au niveau de la mortalité totale sur une période de 4 ans en moyenne [*Arch Int Med* 2010;170:1024-32, avec un éditorial 1007-8]. Ceci confirme encore une fois que les statines ne doivent pas être utilisées de manière systématique en prévention primaire, notamment chez les patients ayant un risque cardio-vasculaire plutôt faible.

▼ : 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

- La **corifollitropine alfa (Elonva®▼** ; chapitre 7.3.9.1.) est une hormone folliculostimulante biosynthétique proposée dans la stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre de la procréation médicalement assistée. Son profil pharmacologique est comparable à celui de la FSH, mais sa durée d'action est nettement plus longue (durée de demi-vie de 69 heures), de sorte que la corifollitropine alfa peut être administrée en une seule injection sous-cutanée (au lieu d'injections de FSH pendant 7 jours). Son efficacité et ses effets indésirables paraissent comparables à celles de la FSH, bien qu'une augmentation légère mais non significative de l'incidence d'hyperstimulation ovarienne (caractérisée entre autres par des douleurs

abdominales, des nausées, de la diarrhée, des kystes ovariens, de l'ascite et une prise de poids) ait été observée dans une étude randomisée.

- La production de la spécialité **Algophene®** (chapitre 5.4.2.), à base de dextropropoxyphène et de paracétamol, est arrêtée. La spécialité peut encore être vendue jusqu'à épuisement des stocks, et sera retirée du marché au plus tard en septembre 2011. L'Agence européenne des médicaments (EMA) avait recommandé le retrait des médicaments à base de dextropropoxyphène en raison de sa balance bénéfices-risques jugée négative, surtout en raison de la marge thérapeutique-toxique étroite et du risque d'évolution fatale en cas de surdosage [voir Folia d'août 2009].

Bon à savoir

PRISE EN CHARGE DE LA PEDICULOSE: QUELQUES RAPPELS

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 30/09/2010]

Pour une synthèse sur la prise en charge de la pédiculose, nous renvoyons aux Folia de novembre 2008. Les recommandations révisées de l'*American Academy of Pediatrics* [*Pediatrics* 2010;126:392-403] ont également été publiées récemment.

Les **messages-clés** sont les suivants:

- La pédiculose est surtout gênante en raison des démangeaisons qu'elle provoque et de la contagiosité importante, mais elle n'est pas dangereuse en soi.

Il n'est pas recommandé d'écarter de l'école les personnes porteuses de poux, vu qu'au moment du diagnostic, le patient est souvent déjà contaminé depuis plus d'un mois et que la transmission dans la salle de classe est peu probable.

- Un diagnostic correct et l'application correcte du traitement sont très importants pour augmenter les chances d'éradication.

- Le diagnostic de la pédiculose repose sur la présence de poux vivants. Les lentes viables (à moins d'1 cm du cuir chevelu) sont difficiles à reconnaître et ne constituent pas un bon critère diagnostique.
- Seules les personnes chez lesquelles des poux ont effectivement été trouvés, doivent être traitées.
- Les options thérapeutiques sont les suivantes:
 - o La technique consistant à peigner les cheveux mouillés. Cette technique doit être répétée au moins 4 fois sur une période de 14 jours, c.-à-d. tous les 3 à 4 jours. Certains arguments plaident en faveur de cette prise en charge en première intention: cette technique permet d'éviter un traitement par des pédiculicides, elle est inoffensive, peu coûteuse, ne pose pas de problèmes de résistance et est efficace lorsqu'elle est appliquée correctement.
 - o Traitement local avec un pédiculicide agissant par un effet neurotoxique:
 - malathion 0,5% (lotion, Prioderm®), Radikal®),
 - perméthrine 1% (lotion, Nix Crème Rinse®),
 - depalléthrine 0,66% + butoxide de pipéronyle 2,64% (spray ou shampooing, Para®); le butoxide de pipéronyle n'est pas un pédiculicide mais il

renforce l'action de la depalléthrine sur les poux (en inhibant le métabolisme de la depalléthrine).

Si l'on trouve encore des poux vivants après une semaine, il y a lieu de répéter le traitement. Ces pédiculicides sont déconseillés chez les enfants âgés de moins de 6 mois, chez les femmes enceintes et en période d'allaitement. Selon l'*American Academy of Paediatrics*, la lotion à base de malathion est contre-indiquée chez les enfants de moins de 2 ans, et la prudence est de mise chez les enfants de moins de 6 ans vu le manque de données. Une résistance à ces pédiculicides n'est pas à exclure, et lorsque des poux sont encore trouvés après deux applications à 7 jours d'intervalle, il y a lieu de passer à un autre pédiculicide ou à une autre option thérapeutique.

- o Traitement local par la diméticone, un pédiculicide qui forme un film asphyxiant autour des poux (pas enregistré en tant que médicament en Belgique, mais disponible sous le nom Silikom®). Ce traitement doit être répété après 7 jours.

Les préparations contenant plusieurs pédiculicides ne sont pas recommandées.

Voir aussi www.zorg-en-gezondheid.be/luizen et www.danseaveclepoux.be

HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET TRAITEMENT PAR LA VITAMINE B

De nouvelles données démontrent une fois encore que la réduction des taux plasmatiques d'homocystéine par un traitement à la vitamine B n'offre pas de bénéfice en termes de prévention d'accidents cardio-vasculaires ou de ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique.

L'hyperhomocystéinémie est considérée comme un facteur de risque d'accidents cardio-vasculaires. Un traitement par la vitamine B (acide folique, vitamine B₆, vitamine B₁₂) diminue les taux plasmatiques d'homocystéine, mais rien ne prouve jusqu'à présent un effet protecteur contre les accidents cardio-vasculaires [voir Folia de novembre 2006]. Trois études randomisées récentes, contrôlées par placebo, fournissent des données complémentaires.

- Chez 12.064 patients présentant une hyperhomocystéinémie et des antécédents d'infarctus du myocarde, aucun bénéfice en ce qui concerne l'apparition d'accidents vasculaires majeurs (entre autres infarctus du myocarde fatal et non fatal; critère d'évaluation primaire) n'a été observé après 7 ans de traitement par l'acide folique (2 mg p.j.) + vitamine B₁₂ (1 mg p.j.) [étude SEARCH; *JAMA* 2010;303:2486-94]; il s'agit de la même population que celle de l'étude SEARCH parue dans *The Lancet* (voir p.10).
- Chez 238 patients présentant une hyperhomocystéinémie et une néphropathie diabétique (débit de filtration glomérulaire de 54,7 ml/min/1,73m² en moyenne), aucun bénéfice sur la progression de la néphropathie diabétique (mesurée à partir du débit de filtration glomérulaire, critère d'évaluation primaire) n'a été observé après 3 ans de traitement par l'acide folique (2,5 mg p.j.) + vitamine B₆ (25 mg p.j.) + vitamine B₁₂ (1 mg p.j.). Au contraire, une régression

- plus prononcée de la fonction rénale a été constatée dans le groupe traité par la vitamine B (13,5 ml/min/1,73m²) par rapport au groupe placebo (9,1 ml/min/1,73 m²), différence statistiquement significative. Un nombre plus important d'accidents cardio-vasculaires a été rapporté dans le groupe traité par la vitamine B, mais cette différence était à peine statistiquement significative. Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes en ce qui concerne la nécessité d'une dialyse, la mortalité globale, la régression cognitive et la nécessité d'amputer (critères d'évaluation secondaires et tertiaires) [*JAMA* 2010;303:1603-9].
- Chez 8.164 patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire dans les 7 mois précédant la randomisation, on n'a pas constaté de bénéfice après 3,4 ans de traitement à base d'acide folique (2 mg p.j.) + vitamine B₆ (25 mg p.j.) + vitamine B₁₂ (0,5 mg p.j.) en ce qui concerne l'apparition d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou de décès d'origine vasculaire (critère d'évaluation primaire composé) [étude VITATOPS; *The Lancet Neurology* 2010;9:855-65, avec un éditorial 842-3].

L'utilité d'un traitement par la vitamine B pour réduire l'incidence des accidents cardio-vasculaires est incertaine: aucun bénéfice n'a été prouvé, quelle que soit la population de patients; au contraire, des effets néfastes sont possibles, du moins chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale.

DIPHOSPHONATES : RISQUE DE CANCER DE L'ŒSOPHAGE ?

Des données concernant un risque possible de cancer de l'œsophage avec les diphosphonates ont été publiées récemment. Que sait-on actuellement à ce sujet ?

- Les diphosphonates peuvent provoquer une œsophagite, et celle-ci peut entraîner un cancer de l'œsophage; ceci pourrait expliquer l'effet carcinogène.
- Dans le cadre de la pharmacovigilance spontanée, des cas de cancer de l'œsophage ont été rapportés, entre autres aux Etats-Unis, chez des patients traités par un diphosphonate (surtout avec l'alendronate); un certain nombre de patients avaient un œsophage de Barrett, un facteur de risque connu de cancer de l'œsophage [*New Engl J Med* 2009; 360: 89-90 et 1789-92].
- L'existence d'un lien entre la prise de diphosphonates et la survenue d'un cancer de l'œsophage a été examinée dans deux études d'observation publiées récemment [*Brit Med J* 2010; 314: c4444; *JAMA* 2010; 304:657-63]. Ces deux études ont été réalisées à partir de la même base de données du Royaume-Uni [*The General Practice Research Database*], mais arrivent à des conclusions différentes. L'étude du BMJ suggère un risque accru de cancer de l'œsophage en cas d'utilisation prolongée: un risque relatif de 1,93 [intervalle de confiance à 95% de 1,37 à 2,70] chez les patients ayant reçu au moins 10 prescriptions, ou un risque relatif de

2,24 [intervalle de confiance à 95% de 1,47 à 3,43] en cas d'utilisation pendant plus de 3 ans. L'étude du *JAMA* n'a pas montré d'augmentation du risque. Il est probable que des différences au niveau des caractéristiques des deux études expliquent ces résultats différents. Bien que la même base de données ait été utilisée, la durée du suivi des patients était plus longue dans l'étude du BMJ (7,7 ans en moyenne) que dans l'étude du *JAMA* (4,5 ans en moyenne) et la puissance statistique de l'étude du BMJ était supérieure.

Il n'est pas possible actuellement de tirer une conclusion. Dans l'attente de données complémentaires, il semble conseillé que les patients qui prennent un diphosphonate contactent leur médecin en cas d'apparition de troubles de la déglutition ou de douleur rétrosternale. Il est aussi conseillé de ne pas utiliser des diphosphonates chez les patients ayant un œsophage de Barrett. Afin d'éviter les lésions œsophagiennes, il est préférable de prendre des formes orales de diphosphonates avec au moins 100 ml d'eau (non gazeuse), d'attendre une heure ou d'avoir pris de la nourriture avant de se coucher, et d'éviter de sucer ou de mâcher les tablettes.

Il est recommandé de notifier au Centre de pharmacovigilance les cas de cancer de l'œsophage survenant chez des patients sous diphosphonate.

