

# Formul R info

## Geneesmiddelenbrief

Editeur: vzw Farmaka asbl  
Année 18 • n° 2 • mai 2011

Bureau de dépôt Gent X  
P 408505  
paraît 4 x par an (février, mai, septembre, novembre)

## Nouveautés 2010

### Introduction

Dans ce Formul R/info, nous vous présentons des informations récentes dans le domaine de la pharmacothérapie. Comme chaque année, la rédaction s'est basée sur la revue annuelle de La Revue Prescrire et du Geneesmiddelenbulletin et sur des communications des Folia Pharmacotherapeutica. La rédaction s'est également inspirée d'articles de synthèse sur les nouveautés, tirés des Annals of Internal Medicine et du Geriatric Pharmacotherapy.

Les mentions concernant des effets indésirables occupent une place importante dans ce Formul R/info. Ces effets indésirables ont en grande partie été révélés par la surveillance après la mise sur le marché des médicaments et des avis des Agences (inter)nationales des médicaments. Ces données n'ont pas la robustesse de conclusions provenant d'études d'intervention randomisées. Une relation de cause à effet ainsi que l'ampleur des effets indésirables ne peuvent pas toujours être déterminées sur base de telles données. Elles sont toutefois souvent les seules données dont nous disposons quant à la survenue d'effets indésirables (rares ou tardifs).

L'observation des patients sous traitement médicamenteux est la tâche de toute personne concernée par les soins aux patients. L'intérêt d'un suivi de près des patients qui ont entamé un traitement avec un nouveau médicament ne peut être surestimé, mais la plupart des avis sur les effets indésirables concernent des médicaments qui sont utilisés depuis un certain temps et en quantité importante et qui sont donc supposés être bien connus. Dans ce cas, c'est une utilisation prolongée ou une association avec d'autres substances qui peut conduire à des effets inattendus et néfastes.

Un exemple en est les effets indésirables (confirmés ou non) qui peuvent survenir lors d'un usage prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons. Ces médicaments ont longtemps eu un excellent profil de sécurité, ou du moins pas montré d'effets indésirables graves. C'est entre autres la cause de leur utilisation passée et présente à grande échelle, et souvent ininterrompue pendant des années, sans preuves rigoureuses pour ce type d'utilisation. Les avis de plus en plus nombreux sur les effets indésirables potentiels des IPP au long cours nous incitent à les utiliser avec prudence et, si possible, à les administrer à la demande, en obtenant souvent la même efficacité clinique qu'en utilisation continue.

La rédaction vous souhaite une agréable lecture.

### Table des matières

Affections cardiovasculaires.....	10
Douleur et inflammation .....	12
Affections neurologiques .....	12
Affections endocrinologiques.....	13
Infections.....	13
Vitamines et minéraux .....	13
Effets indésirables .....	13
Divers .....	16
Nouvelles Brèves .....	19

## Affections cardiovasculaires

Une RCT financée par l'industrie pharmaceutique a recherché la dose idéale d'un sartan (dans ce cas le losartan) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez des personnes présentant une intolérance aux IEC. Une faible (50 mg/jour) et forte dose (150 mg/jour) de losartan ont été comparées. Les deux doses n'ont pas montré de différence significative en termes de mortalité ou d'hospitalisation pour cause d'exacerbation sévère (HR = 0,90; IC à 95% de 0,82 à 0,99;  $p = 0,027$ ). Une insuffisance rénale est significativement plus fréquemment survenue dans le groupe à forte dose par rapport au groupe à faible dose (respectivement de 24 et 16 %;  $p < 0,001$ ), de même pour l'hypotension (11% et 8%;  $p = 0,002$ ) et l'hyperkaliémie (10% et 7%;  $p < 0,001$ )<sup>1</sup>.

*Cette étude montre que si un sartan est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, il semble peu utile de titrer vers de fortes doses. Fait inattendu (mais critère secondaire cependant) une insuffisance rénale a été plus fréquente dans le groupe à forte dose. La sélection des patients qui entraînent en ligne de compte pour cette étude pose question. Il s'agissait de personnes (âgées en moyenne de 66 ans) qui présentaient une intolérance aux IEC. Cette intolérance a été largement définie comme étant la survenue de: toux, hypotension symptomatique, augmentation de l'urémie, hyperkaliémie, dysgueusie, e plaintes gastro-intestinales et éruptions cutanées. Le Formulaire MRS affirme que seule une toux sous IEC constitue un argument en faveur de l'utilisation d'un sartan. Plusieurs RCT ont montré que la fréquence de toux lors de la prise d'IEC est d'environ 10%, alors que des études d'observation (real world studies) évoquent seulement 2%<sup>2</sup>. Il s'agit ici donc clairement d'une population sélectionnée: pour atteindre un total de 3.846 participants, les chercheurs ont dû dépister un nombre beaucoup plus élevé de patients. De plus, les sartans et les IEC ont beaucoup d'effets indésirables en commun. Il n'est donc pas étonnant que dans cette étude, certains des critères d'inclusion (effets indésirables sous IEC) s'avéraient aussi être les effets indésirables principalement constatés avec les sartans (insuffisance rénale, hypotension et hyperkaliémie).*

La fréquence d'hémorragies et d'hospitalisations pour cause d'hémorragie chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde et sous traitement antithrombotique a fait l'objet d'une étude danoise. Cette étude s'est basée sur des données détaillées enregistrées dans plusieurs bases de données avec possibilité de les lier au niveau des individus. Sur une durée de 142 jours en moyenne, 4,6% des 40.812 patients suivis ont été hospitalisés pour cause d'hémorragie. Sur base annuelle, l'incidence d'hémorragies était de 2,6% dans le groupe acétylsalicylique, de 4,6% dans le groupe clopidogrel, de 4,3% dans le groupe warfarine, de 3,7% avec l'association acide acétylsalicylique + clopidogrel, de 5,1% avec l'association acide acétylsalicylique + warfarine, de 12,3% avec l'association clopidogrel + warfarine et de 12,0%

avec l'association acide acétylsalicylique + clopidogrel + warfarine. Par rapport à la prise d'acide acétylsalicylique, le risque d'hémorragie était significativement accru avec le clopidogrel (HR de 1,29; IC à 95% de 1,15 à 1,40), avec l'association acide acétylsalicylique + clopidogrel (HR de 1,42; IC à 95% de 1,24 à 1,63), avec l'association acide acétylsalicylique + warfarine (HR de 1,83; IC à 95% de 1,51 à 2,22), avec l'association clopidogrel + warfarine (HR de 3,41; IC à 95% de 2,35 à 4,95) et avec l'association acide acétylsalicylique + clopidogrel + warfarine (HR de 3,86; IC à 95% de 2,94 à 5,07); l'augmentation du risque d'hémorragie avec la warfarine était non significative (HR de 1,23; IC à 95% de 0,94 à 1,61) (voir tableau ci-dessous)<sup>3</sup>.

Dans l'étude ACCORD Blood Pressure, des patients présentant un diabète de type 2 ont été répartis en 2 groupes recevant soit un traitement de référence (avec valeur cible de pression artérielle systolique de: 140 mmHg) soit un traitement intensif (avec valeur cible de 120 mmHg). Le critère d'évaluation primaire était un critère composite d'infarctus myocardique non fatal, d'AVC non fatal et de décès cardiovasculaire. Il n'y avait pas de différence après 1 an. En revanche il y avait moins d'AVC (critère secondaire prédéfini) dans le groupe sous traitement intensif: 0,32 % versus 0,53% (HR de 0,59; IC de 95% de 0,39 à 0,89;  $p = 0,01$ ) mais davantage d'effets indésirables sévères (hyperkaliémie, hypotension orthostatique) (3,3% versus 1,3%;  $p < 0,001$ )<sup>4</sup>. Une étude d'observation a montré qu'un contrôle strict de la pression artérielle (c.-à-d. <130 mmHg) chez des patients diabétiques, également atteints d'une affection coronarienne, n'apporte aucune plus-value dans la prévention des affections cardiovasculaires par rapport à un contrôle « habituel » de la pression artérielle (c.-à-d. <140 mmHg)<sup>5</sup>. Dans le diabète de type 2, viser une pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg est suffisant.

L'association fixe amlodipine + valsartan + hydrochlorothiazide pour le traitement de l'hypertension ne permet pas d'adapter correctement les doses. En outre, cette association expose potentiellement les utilisateurs à des effets indésirables plus nombreux. Les nouvelles associations hydrochlorothiazide + nébivolol ou hydrochlorothiazide + aliskiren présentent les mêmes risques.

*La rédaction s'est toujours précédemment montrée critique par rapport à l'utilisation d'associations fixes de médicaments. Hormis un éventuel avantage en matière d'observance (ce qui ne constitue qu'un problème mineur chez les résidents de MRS, étant donné que leurs médicaments leur sont administrés par le personnel soignant), il y a peu d'arguments en faveur de ces produits. Au contraire: les associations fixes ne permettent pas ou beaucoup moins de titrer les doses des différents médicaments associés, peuvent entraîner une prise inutile, voire nocive d'un médicament supplémentaire et contiennent parfois des substances présentant des propriétés différentes par exemple au niveau pharmacocinétique.*

L'olmésartan pourrait entraîner une mortalité cardiovasculaire accrue versus placebo chez des patients présentant un diabète de type 2. C'est du moins ce qu'ont montré deux études incluant des diabétiques de type 2 et effectuées dans le but d'évaluer l'influence de l'olmésartan sur la détérioration de la fonction rénale. L'étude ROADMAP (Randomized olmesartan and diabetes microalbuminuria prevention study) et l'étude ORIENT (Olmesartan reducing incidence of end stage renal disease in diabetic nephropathy trial) ont toutes deux révélé un nombre significativement plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire dans le groupe actif versus placebo<sup>6</sup>.

À la lumière de ces constatations, la FDA a lancé une évaluation de la sécurité ('safety review') de l'olmésartan et de la survenue d'incidents cardiovasculaires<sup>7</sup>. L'étude ROADMAP a été publiée très récemment<sup>8</sup>. Les auteurs ont également exprimé leur inquiétude devant cette mortalité cardiovasculaire accrue ('The higher rate of fatal cardiovascular events with olmesartan ... is of concern'). A l'heure où nous rédigeons ces lignes, l'étude ORIENT n'a pas encore été publiée. Affaire à suivre certainement.

Chez des personnes atteintes de fibrillation auriculaire, une RCT montre qu'un contrôle moins strict de la fréquence cardiaque (< 110 pulsations/min) n'expose pas à un plus grand risque de complications cardiovasculaires qu'un contrôle strict (< 80 pulsations/min) sur un critère primaire composite de mortalité cardiovasculaire, d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, d'AVC, d'embolies systémiques, d'hémorragies ou d'arythmies pouvant être fatales. La durée de suivi était de 3 ans<sup>9</sup>.

Dans un article de la revue Evidence Based Medicine<sup>10</sup>, les commentateurs s'interrogent sur le choix des patients, la complexité du critère d'évaluation primaire, la durée de suivi (probablement trop courte pour évaluer le développement de l'insuffisance cardiaque ou de la cardiomyopathie) et sur quelques autres limites méthodologiques. La revue EBM conclut que le choix de la meilleure fréquence cardiaque à viser reste peu clair.

La dronédarone, un antiarythmique apparenté à l'amiodarone, n'est pas plus efficace que l'amiodarone pour la prévention d'une fibrillation auriculaire ou pour le ralentissement du rythme ventriculaire. Ce médicament aurait moins d'effets indésirables que l'amiodarone (moins toxique pour les poumons et la thyroïde), mais des doutes subsistent quant à sa sécurité (mortalité accrue en cas d'insuffisance cardiaque, troubles hépatiques pouvant être fatals)<sup>11</sup>.

Le 19 janvier dernier, le producteur du médicament (Sanofi Aventis) a adressé une lettre à l'ensemble des médecins avec un avertissement supplémentaire concernant l'utilisation de la dronédarone. Sur base des preuves actuelles, nous ne voyons aucun argument incitant à prescrire ce médicament, une fois qu'il sera disponible chez nous, au lieu de l'amiodarone.

Les nouvelles recommandations européennes sur la prise en charge de la fibrillation auriculaire propose un nouveau

score pour estimer le risque d'AVC, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC. Dans le précédent score CHADS<sub>2</sub>: C = insuffisance cardiaque congestive, H = hypertension, A = âge ≥ 75 ans, D = diabète, S<sub>2</sub> = antécédents d'AVC/AIT.

Dans le nouveau score, le CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, un âge de 75 ans ou plus est considéré comme un facteur de risque plus sévère (A<sub>2</sub> au lieu de A), et d'autres critères sont ajoutés: pathologie vasculaire (V pour 'vascular disease': antécédent d'infarctus du myocarde, artérite périphérique, plaque aortique), une catégorie d'âge de 65 à 74 ans (A pour « âge ») et le sexe (Sc pour 'sex category'). Sur base de la présence ou non des critères précédents, un score de maximum de 9 peut être déterminé. Un score supérieur à 2 chez un patient atteint de fibrillation auriculaire est considéré comme un haut risque thromboembolique<sup>12</sup>.

Une publication récente a évalué la valeur de ce nouveau score par rapport au précédent, le CHADS<sub>2</sub>. Les auteurs sont arrivés à la conclusion que le nouveau système a effectivement mieux pu identifier les patients à haut risque et d'autre part que les patients qui appartenaient à la population à faible risque selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, présentaient réellement un faible risque d'AVC<sup>13</sup>.

Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC <sup>14</sup> (traduit par la rédaction)	
Facteur de risque	score
<b>C</b> : insuffisance cardiaque congestive/dysfonction VG	1
<b>H</b> : hypertension	1
<b>A<sub>2</sub></b> : âge ≥ 75 ans	2
<b>D</b> : diabète sucré	1
<b>S<sub>2</sub></b> : AVC/AIT/thrombo-embolie	2
<b>V</b> : pathologie vasculaire (1)	1
<b>A</b> : âge: 65 - 74 ans	1
<b>Sc</b> : sexe féminin	1
<b>Score maximum</b>	<b>9</b>
Le score maximal est de 9 étant donné que pour le critère âge, on peut donner un score de 0, 1 ou 2 points.	

Le dipyridamole n'a probablement pas de place dans la prévention des récives d'AVC. Une récente étude randomisée en double aveugle compare l'association acide acétylsalicylique/dipyridamole à l'acide acétylsalicylique seul: après un an, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de fréquence de récive d'AVC<sup>15</sup>.

Une analyse critique de la plus récente méta-analyse à ce sujet émet également des réserves concernant l'ajout de dipyridamole à l'aspirine dans la prévention secondaire d'un AVC ou AIT<sup>16</sup>.

Le score ABCD<sup>2</sup>, qui permettrait de prédire le risque d'AVC post AIT, a été validé. Une étude prospective montre qu'un score > 2 indique un risque significativement accru d'AVC dans les 90 jours. Ce score comprend les critères suivants:

A pour « âge » ( $\geq 60$  ans: 1 point), B pour « blood pressure » (pression artérielle systolique  $> 140$  ou diastolique  $> 90$ : 1 point), C pour « clinical features » (déficit moteur unilatéral: 2 points; trouble de la parole sans déficit: 1; autres symptômes: 0 points), D<sup>2</sup> pour « durée des symptômes » ( $< 10$  minutes: 0 points, 0-59 minutes: 1 point,  $\geq 60$  minutes: 2 points) et « diabète » (si oui: 1 point). Les auteurs recommandent d'hospitaliser toute personne ayant un score  $> 2$ <sup>17</sup>.

L'étude ACCORD Lipid a comparé les résultats d'un traitement associant *fénofibrate* + *simvastatine* versus *simvastatine* en monothérapie chez des diabétiques de type 2 avec dyslipidémie. Le fénofibrate ou le placebo a été administré en aveugle avec la simvastatine (étude ouverte) pendant une durée moyenne de 4,7 ans. Pour le critère d'évaluation primaire composite d'infarctus myocardique non fatal, AVC non fatal et décès cardiovasculaire, aucune différence n'est observée entre les 2 groupes<sup>18</sup>.

*Des publications antérieures n'ont également pas pu montrer de plus-value convaincante du traitement par fibrates sur des critères forts. Une méta-analyse ayant comparé l'efficacité de plusieurs fibrates versus placebo sur des critères d'évaluation cardiovasculaires<sup>19</sup> a montré un effet positif limité, mais significatif sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (après exclusion d'une étude incluant des patients atteints d'une affection cérébrovasculaire) et sur la survenue d'affections coronariennes. Il n'y a pas eu d'effet sur les critères suivants: AVC, mortalité toutes causes confondues, mortalité cardiovasculaire, décès brutal et mortalité non-cardiovasculaire. Dans l'étude FIELD<sup>20</sup>, moins récente, le critère primaire (décès coronarien ou infarctus myocardique non fatal) n'a pas été significativement amélioré chez les utilisateurs de fénofibrate versus placebo. Seule la nécessité d'un traitement laser pour la rétinopathie (critère d'évaluation tertiaire) était significativement réduite dans le groupe fibrate (réduction absolue de risque de: 1,5%).*

L'ézétimibe est un hypocholestérolémiant dont l'efficacité n'a toujours pas été démontrée sur des critères forts. Par ailleurs, l'incidence de cancer et la mortalité d'origine cancéreuse étaient accrues dans le groupe traité par ézétimibe<sup>21</sup>. *Nous ne comprenons toujours pas pourquoi, malgré de telles données, ce médicament est fréquemment prescrit en association ou non avec une statine.*

## Douleur et inflammation

Une étude avec de bonne qualité méthodologique (en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo) conclut que la *glucosamine* n'est pas plus efficace qu'un placebo dans le traitement des lombalgies. Pendant 6 mois, les participants ont reçu soit 1500 mg de glucosamine par jour, soit un placebo. Ils ont été évalués après ces 6 mois et également 6 mois plus tard (post-intervention). Le critère primaire a été évalué grâce à un questionnaire

d'incapacité. Les critères secondaires ont été évalués sur une échelle numérique de la douleur au repos et à l'effort et par une évaluation de la qualité de vie. Pour aucun des critères d'évaluation, la glucosamine n'a donné de meilleurs résultats que le placebo<sup>22</sup>. *La glucosamine ne s'avère donc pas plus efficace en cas de lombalgies basses qu'en cas de gonarthrose.*

## Affections neurologiques

Une méta-analyse reposant sur des données individuelles de patients, a évalué les avantages d'un traitement *anti-dépresseur* chez des personnes dépressives présentant un large éventail de symptômes initiaux. Un des critères d'inclusion pour cette méta-analyse était l'utilisation de l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS) permettant d'identifier la sévérité de la dépression au début du traitement (légère à modérée =  $\leq 18$ ; sévère = 19 à 22; très sévère =  $\geq 23$ ). Avec des scores HDRS inférieurs à 23 (léger, modérément sévère), l'effet clinique des antidépresseurs était faible (effet *d* de Cohen  $< 0,20$ ; généralement défini comme une ampleur faible de l'effet). Des scores supérieurs ou égaux à 23 ont donné un effet 'moyen' (score  $\geq 25$ ), ou 'important' (score  $\geq 27$ ). Aucune différence significative d'efficacité n'a été constatée entre les *antidépresseurs tricycliques* et les *ISRS*, même en ayant tenu compte de la sévérité des symptômes initiaux<sup>23</sup>.

*Les auteurs de cette méta-analyse ont utilisé des données individuelles de patients ('patient-level'). C'est entre autres ce qui la distingue des autres méta-analyses à ce sujet (p.ex. Kirsch I et al.<sup>24</sup>). Ces méta-analyses ont exclusivement inclus des patients avec un nombre limité de symptômes initiaux et il est probable que l'effet placebo ait été sous-estimé. Ils sont pourtant arrivés à une conclusion similaire. Les études incluses étaient de très courte durée (maximum 12 semaines), comme le sont généralement les études sur les antidépresseurs.*

Une méta-analyse<sup>25</sup> qui a pu disposer de données non publiées, a comparé l'efficacité et l'innocuité de la *réboxétine* versus placebo et versus *ISRS* dans le traitement aigu de la dépression majeure. Les données non publiées n'ont pas pu démontrer l'efficacité de la réboxétine, contrairement aux données publiées. En tenant également compte des données non publiées, la réboxétine n'est pas plus efficace qu'un placebo ou que les *ISRS*. Les participants étaient en grande partie des patients avec un score HDRS  $\geq 22$  (dépression sévère et très sévère).

*La réboxétine est un antidépresseur peu utilisé. Les résultats de cette méta-analyse ne favoriseront probablement pas son utilisation. Cette étude invite à se poser la question des données également non publiées pour d'autres antidépresseurs et qui pourraient influencer l'évaluation de leur efficacité.*

Le syndrome des jambes sans repos ('restless legs') peut être causé ou aggravé par la prise de certains médica-

ments. Il s'agit souvent de psychotropes comme les *anti-dépresseurs* (*mirtazapine, miansérine, paroxétine, venlafaxine,...*), les *neuroleptiques* (*sulpiride, olanzapine, rispéridone,...*) et les *antiépileptiques* (*topiramate,...*)<sup>26</sup>.

## Affections endocrinologiques

L'effet de 850 mg de *metformine*, trois fois par jour, sur le taux sérique de vitamine B12 a été évalué chez des patients présentant un diabète de type 2, qui étaient également sous insuline. Après une durée moyenne de suivi de 4,23 ans, une diminution moyenne de 19% du taux sérique de vitamine B12 est observée versus placebo (IC à 95% de -24% à -14%;  $p < 0,001$ ). Au terme de l'étude, le risque absolu de déficience en vitamine B12 (défini comme  $< 150$  pmol/L) était augmenté de 7,2 % dans le groupe *metformine* par rapport au groupe placebo (IC à 95% de 2,3 à 12,1;  $p = 0,004$ ). Le nombre nécessaire pour nuire (NNH) était de 13,8 patients sur 4,3 ans<sup>27</sup>.

*Cette étude ne nous révèle pas quelles peuvent être les conséquences cliniques potentielles de ces changements et l'utilité de la supplémentation reste incertaine. Une étude<sup>28</sup> réalisée chez des diabétiques avec néphropathie a en effet montré que la prise d'une préparation de vitamines B à fortes doses, versus placebo, entraînait une diminution plus importante du DFG (critère primaire) et une augmentation des événements cardiovasculaires (critère secondaire) après une période de 36 mois.*

## Infections

Le vaccin contre l'influenza existe désormais sous forme *intradermique*. Même si la réponse immunitaire est meilleure qu'avec un vaccin par voie *intramusculaire*, à ce jour aucune preuve n'indique que cette voie d'administration intradermique confère une meilleure protection clinique (morbimortalité liée à l'influenza). En revanche, la voie intradermique provoque plus de réactions (et plus sévères) au site d'injection<sup>29</sup>.

## Vitamines et minéraux

Une RCT a évalué l'effet d'une prise de *vitamine D* à forte dose sur la survenue de fractures chez des femmes âgées de plus de 70 ans présentant un risque accru de fractures. Ce risque accru a été mesuré sur base des critères suivants: survenue de fractures de la hanche chez la mère, antécédents de fractures et de chutes. Les patientes ont reçu soit 500.000 UI de vitamine D (cholécalférol) en prise orale annuelle unique, soit le placebo, à l'automne ou en hiver pendant 3 à 5 ans. Dans le groupe sous vitamine D, comptant 155 femmes, un total de 171 fractures (4,9 fractures pour 100 années-personnes) a été observé versus 135 fractures dans le groupe placebo comptant 125 femmes (3,9 fractures pour 100 années-personnes) (taux d'incidence

(IRR) = 1,26; IC à 95% de 1,00 à 1,59;  $p = 0,047$ ). Sous suppléments de vitamine D, 2892 chutes (83,4 pour 100 années-personnes) ont été rapportées versus 2512 (72,7 pour 100 années-personnes) sous placebo. L'IRR était de 1,15 (IC à 95% de 1,02 à 1,30;  $p = 0,03$ ). Une analyse post-hoc chez des sujets sous vitamine D a constaté une survenue plus fréquente de chutes durant les 3 premiers mois suivant la prise que durant les 9 mois suivants. C'était le cas chaque année, sauf la première année. Le taux sérique de vitamine D était nettement supérieur durant les 3 premiers mois que dans les mois suivants. Cette observation fait naître l'hypothèse d'une toxicité musculo-squelettique (plus de chutes et de fractures) dose-dépendante lors d'une supplémentation en vitamine D<sup>30</sup>.

*L'administration unique d'une « mégadose » de vitamine D semble donc inutile et potentiellement dangereuse. Une dose supérieure à 2000 UI par jour est déconseillée<sup>31</sup>.*

## Effets indésirables

Une étude épidémiologique a montré qu'il existe un lien entre la prise de *spironolactone* et la survenue d'hémorragies digestives hautes. Le mécanisme sous-jacent n'a pas été éclairci. Ce risque accru d'hémorragie a été montré dans une étude de cohorte et dans une étude cas-contrôle. Le risque est presque doublé et semble dose-dépendant<sup>32</sup>.

*Les preuves provenant des ces études sont plutôt limitées et peu convaincantes, mais représentent un argument suffisant pour songer à la spironolactone comme cause possible d'hémorragies digestives hautes.*

Il existe un lien significatif entre la survenue d'insuffisance rénale aigüe, de troubles hépatiques sévères et de cataracte et l'usage de statines dans une grande étude de cohorte. Le nombre nécessaire pour nuire (NNH) pour une insuffisance rénale aigüe est de 434 sur 5 ans, de 136 pour les troubles hépatiques et de 33 pour la cataracte<sup>33</sup>. *Ces chiffres semblent à première vue négligeables, sauf en ce qui concerne la cataracte. Ils deviennent cependant significatifs en tenant compte de l'utilisation très fréquente de cette classe de médicaments.*

Les données de l'étude WHI ont été utilisées pour repérer le lien potentiel entre la prise d'*IPP*, le risque de fracture et la densité minérale osseuse (DMO). Sous IPP, le HR était de 1 pour la fracture de la hanche (IC à 95% de 0,71 à 1,40), de 1,47 pour la fracture vertébrale clinique (IC à 95% de 1,18 à 1,82), de 1,26 pour les fractures de l'avant-bras ou du poignet (IC à 95% de 1,05 à 1,51) et de 1,25 pour l'ensemble des fractures (IC à 95% de 1,15 à 1,36). Aucun lien cohérent n'a pu être montré entre la durée de prise d'un IPP et le type ou la fréquence des fractures. La DMO était légèrement, mais statistiquement modifiée au niveau de la hanche (et uniquement là) après 3 ans sous IPP (le pourcentage moyen de modification était de 0,62 sous IPP et de 1,36 chez les non-utilisatrices)<sup>34</sup>.

Des études d'observation antérieures avaient déjà montré un lien entre l'exposition (de longue durée) aux IPP et la survenue de fractures de la hanche<sup>35</sup>. La FDA a diffusé un communiqué basé sur 7 études épidémiologiques, concernant le risque de fractures de la hanche, du poignet et de fractures vertébrales. 6 études sur 7 ont mentionné une fréquence accrue de fractures. Les sujets ont été exposés aux IPP pendant 1 à 12 ans. Le délai avant l'apparition d'une fréquence accrue de fractures différait d'une étude à l'autre. Le plus haut risque de fracture a surtout été observé chez les personnes âgées. La seule étude dans laquelle une fréquence accrue de fractures n'a pas été observée, incluait exclusivement des personnes qui ne présentaient pas de facteurs de risque importants de fractures<sup>36</sup>. La nécessité d'un maintien au long terme d'un traitement avec des IPP doit être régulièrement réévaluée.

Une étude de cohorte rétrospective a évalué le lien entre la prise d'IPP et la survenue d'infections récidivantes par le *Clostridium difficile* (IRCD). Les IRCD étaient plus fréquentes sous IPP (25,2% versus 18,5%;  $p = 0,006$ ). Le risque était le plus élevé chez les plus de 80 ans et chez les personnes sous antibiothérapie (pour une autre indication que l'infection à *C. difficile*)<sup>37</sup>.

Des hypomagnésémies symptomatiques (convulsions, troubles du rythme cardiaque, vomissements sévères ou troubles psychiques) ont été décrites chez des patients prenant de l'*oméprazole* au long cours. Une hypocalcémie y était généralement associée<sup>38</sup>.

La FDA a également signalé ce phénomène très récemment, mais il s'agissait d'IPP en général<sup>39</sup>. A juste titre, l'attention est attirée sur le risque accru lors de la prise de diurétiques ou de la prise simultanée de *digoxine*.

La *pentoxifyvérine*, un antitussif d'action centrale, a été associée à un allongement potentiel de l'intervalle QT. Ce lien potentiel est basé sur une étude in vitro qui a montré que la *pentoxifyvérine* bloque les canaux potassiques, ce qui indique un potentiel arythmogène. Seuls quelques cas cliniques ont été notifiés<sup>40</sup>.

La prudence est de mise lors de la prise de ce médicament dont aucune utilité clinique n'a été démontrée.

Le FDA a émis un sérieux avertissement contre la prise de *bêta-mimétiques* à longue durée d'action en monothérapie dans l'asthme en raison du risque élevé d'exacerbations. L'agence a poussé sa recommandation fort loin: si l'utilisation de *bêta-mimétiques* à longue durée d'action est indiquée, il faut utiliser uniquement les associations fixes avec les corticoïdes à inhaler. Cette recommandation n'est pas valable pour le traitement de la BPCO<sup>41</sup>.

Une revue systématique de la littérature pour les études d'observation, publiées entre 2000 et 2008, rapportant la survenue d'hémorragies gastro-intestinales hautes et de perforations dues à l'usage d'AINS est parue en 2010. Le

risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale (= rate ratio ou RR) était de 4,50 (IC à 95% de 3,82 à 5,31) pour les AINS « classiques » et de 1,88 (IC à 95% de 0,96 à 3,71) pour AINS cox-2-sélectifs (coxibs). Quelques exemples des risques avec les molécules individuelles: *ibuprofène*: RR = 2,69; IC à 95% de 2,17 à 3,33; *acéclofénac*: RR = 1,44; IC à 95% de 0,65 à 3,20; *célécoxib*: RR = 1,42; IC à 95% de 0,85 à 2,37; *piroxicam*: RR = 9,94; IC à 95% de 5,99 à 16,50; *kétoprofène*: RR = 5,57; IC à 95% de 3,94 à 7,87; *indométacine*: RR = 5,40; IC à 95% de 4,16 à 7,00; *méloxicam*: RR = 4,15; IC à 95% de 2,59 à 6,64; *diclofénac*: RR = 3,98; IC à 95% de 3,36 à 4,72)<sup>42</sup>.

Ce sont surtout les AINS à longue durée d'action, dont les oxicams, qui semblent augmenter le risque des hémorragies gastro-intestinales majeures. L'utilisation de ces médicaments dans une population vulnérable, comme celle des personnes âgées, semble néfaste.

Une surveillance post-marketing a montré la potentielle hépatotoxicité médicamenteuse du *diclofénac* en gel suite à son passage dans la circulation. Dans certains cas, son utilisation a conduit au décès ou à la nécessité d'une transplantation hépatique<sup>43</sup>.

Depuis quelques temps déjà, des réactions de photosensibilisation ont été imputées aux gels de *kétoprofène*. Des données de pharmacovigilance ont fait état de la sévérité d'au moins la moitié de ces réactions<sup>44</sup>.

Un potentiel d'abus de *tramadol* a été signalé par la FDA. Le risque de surdosage est réel et les conséquences peuvent être fatales. Il y a un risque de dépendance physique et psychique, en particulier en cas d'utilisation prolongée. Des avertissements ont été formulés concernant la prescription de tramadol chez des personnes sous antidépresseurs ou tranquillisants ou qui consomment beaucoup d'alcool<sup>45</sup>.

Un autre avertissement avait déjà été émis concernant son utilisation chez des personnes avec des tendances suicidaires.

Une sous-étude de l'étude WHI (Women's Health Initiative) a évalué les effets indésirables cardiovasculaires dus à la prise d'antidépresseurs (5496 femmes) par rapport à leur non-utilisation (136.293 femmes). La durée moyenne de suivi était de 5,9 ans. Aucun lien n'a été constaté entre un risque accru de survenue d'affections cardiovasculaires et la prise d'antidépresseurs en général. L'utilisation d'ISRS a augmenté le risque d'AVC (HR = 1,45; IC à 95% de 1,08 à 1,97) et de mortalité (toutes causes confondues) (HR = 1,32; IC à 95% de 1,10 à 1,59). La prise d'antidépresseurs tricycliques a été associée à une mortalité accrue (toutes causes confondues) (HR = 1,67; IC à 95% de 1,33 à 2,09)<sup>46</sup>. Il s'agit d'une étude prospective de cohorte qui a suivi une population non-randomisée pendant une période déterminée. Pour être incluses dans cette étude-ci, les patientes devaient ne pas présenter de cas repris comme critère de jugement afin de pouvoir calculer les incidences du critère

d'évaluation dans le groupe exposé versus groupe non-exposé aux antidépresseurs. Des études d'observation ne fournissent pas de données avec une force probante telle que celle obtenue dans les études randomisées et contrôlées versus placebo, mais elles peuvent cependant indiquer une tendance.

Une étude cas-contrôle chez des personnes âgées en ambulatoire a voulu vérifier si la prise de *neuroleptiques atypiques* ou *classiques* pouvait être associée à la survenue de pneumonie (critère d'évaluation composite incluant les pneumonies acquises en communauté (CAP) mortelles et non mortelles). Un risque accru associé à la dose a aussi bien été montré avec les neuroleptiques atypiques (OR = 2,61; IC à 95% de 1,48 à 4,61) qu'avec les classiques (OR = 1,76; IC à 95% de 1,22 à 2,53). La prise de neuroleptiques atypiques a été associée à une augmentation du risque de CAP mortelle (OR = 5,97; IC à 95% de 1,49 à 23,98). Pour le critère primaire, aucune différence significative n'a pu être montrée entre les neuroleptiques atypiques et classiques. Des différences en termes de risque ont été observées avec certains neuroleptiques: *rispéridone* (OR = 3,51), *zuclopenthixol* (OR = 2,25), *halopéridol* (OR = 1,95), *olanzapine* (OR = 1,90) et *pipampérone* (OR = 1,55). La durée du traitement ne module pas clairement la survenue de cet effet indésirable bien que pour les deux classes de médicaments, le risque ait été le plus élevé durant la première semaine d'utilisation<sup>47</sup>.

Le mécanisme qui pourrait expliquer le lien entre la prise de neuroleptiques et la survenue de pneumonie n'est pas clair. Des explications possibles sont p.ex. les troubles de la déglutition. Ces troubles sont aussi bien décrits dans l'utilisation de neuroleptiques classiques qu'atypiques. Les conséquences peuvent parfois être graves: déshydratation, cachexie, asphyxie, fausses-routes parfois compliquées. Les traitements prolongés et la survenue de troubles extrapyramidaux (comme p.ex. des dyskinésies tardives) augmentent le risque. D'autre part, les patients qui ont récemment commencé un traitement ou augmenté la posologie sont plus à risque de développer des troubles de la déglutition. Ce phénomène doit être considéré comme un effet indésirable des neuroleptiques<sup>48</sup>.

La *rivastigmine* est disponible en patch pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Des erreurs de manipulation ont entraîné des surdosages (parfois mortels). La cause était le plus souvent l'application d'un nouveau patch sans le retrait du précédent<sup>49</sup>.

Une étude cas-contrôle a recherché le lien potentiel entre un *traitement hormonal substitutif* (THS) (transdermique) et la survenue d'AVC chez des femmes âgées de 50 à 80 ans dans 400 pratiques de première ligne. Les auteurs ont observés 2,85 AVC pour 1000 années-personnes. Le rapport de risque ajusté (RRa) pour une utilisation actuelle d'un THS transdermique était de 0,95 (IC à 95% de 0,75 à 1,20) par rapport à une non-utilisation. Le risque d'AVC n'a pas augmenté avec les estrogènes transdermiques à

faible dose (associés ou non à la progestérone) (RRa = 0,81; IC à 95% de 0,62 à 1,05) mais bien avec les estrogènes transdermiques à forte dose (RRa = 1,89; IC à 95% de 1,15 à 3,11). L'utilisation d'un THS oral était associée à un risque accru d'AVC, aussi bien avec les faibles doses qu'avec les fortes, et ce indépendamment de la composition (estrogène avec ou sans progestérone) (RRa = 1,28; IC à 95% de 1,15 à 1,42)<sup>50</sup>.

La prise de *tibolone* a été associée à un risque accru de cancer du sein. Ceci est valable aussi bien pour les femmes avec que sans antécédents de cancer du sein. Le risque d'accident vasculaire cérébral est également accru<sup>51</sup>.

L'*exénatide*, un incrétinomimétique hypoglycémiant, peut causer des insuffisances rénales graves, parfois fatales, particulièrement si la prise est associée à d'autres facteurs de risque (p.ex. insuffisance cardiaque, hypertension, pancréatite, rhabdomyolyse, infection urinaire ou prise d'autres médicaments néphrotoxiques), comme le montrent des données de pharmacovigilance de la FDA<sup>52</sup>. L'Agence européenne du médicament (EMA) a fait état de pertes de poids excessives (1,5 kg par semaine) chez 5,9% des patients qui ont reçu de l'exénatide au cours des essais cliniques. Cette perte de poids pourrait exposer ces patients à des lithiases biliaires, des troubles électrolytiques, une déshydratation et à des hypotensions orthostatiques<sup>53</sup>.

Des cas de pancréatite suite à la prise d'exénatide avaient déjà été décrits. La place de l'exénatide comme alternative à l'insuline est limitée (p.ex. chez des personnes très obèses), de plus que son utilisation n'est pas sans risque.

L'Agence américaine des médicaments (FDA) n'a pu montrer de lien significatif entre la prise de *diphosphonates* et la survenue de fractures sous trochantériennes (atypiques) du fémur<sup>54</sup>. Cette observation est en contradiction avec ce qu'affirme l'EMA<sup>55</sup>. Une étude cas-contrôles très récente a montré un lien entre la prise de diphosphonates pendant plus de 5 ans par des femmes âgées de plus de 68 ans et la survenue de fractures sous trochantériennes et de fractures du col du fémur. Les auteurs mentionnent toutefois que le risque absolu est assez faible (0,13% dans la première année suivant les 5 années de traitement et 0,22% dans les 2 ans suivant les 5 années de traitement)<sup>56</sup>.

La prise de *triméthoprime + sulfaméthoxazol* et de *ciprofloxacine* pour le traitement des infections urinaires chez des patients âgés sous *warfarine* augmente le risque d'hémorragies gastro-intestinales (sévères) suivant une étude cas-contrôles sur échantillon. Le « odds ratio » ajusté (AOR) entre l'utilisation préalable de triméthoprime + sulfaméthoxazol et la survenue d'une hémorragie sévère était de 3,84; IC à 95% de 2,33 à 6,33). L'AOR pour la prise de ciprofloxacine était de 1,94; IC à 95% de 1,28 à 2,95<sup>57</sup>. *Aucun des deux médicaments n'est recommandé pour le traitement de la cystite.*

## Divers

Une méta-analyse évaluant le lien entre la prise de médicaments et le risque de chutes a été publiée. Parmi les 9 classes de médicaments qui ont été étudiés, la prise d'*antihypertenseurs* (à l'exception des *bétabloquants* et des *diurétiques*), de *sédatifs/hypnotiques*, d'*antidépresseurs*, de *benzodiazépines* et d'*AINS* a été associée à un risque accru de chutes<sup>58</sup>.

*Cette méta-analyse peut être considérée comme une mise à jour de deux précédentes méta-analyses<sup>59,60</sup>. Des données de quelques études plus récentes ont été ajoutées, avec une autre approche méthodologique, plus stricte. Ceci explique les divergences entre les publications: p.ex. dans les précédentes méta-analyses, la prise de digoxine et d'antiarythmiques de la classe I était associée avec un risque accru de chute, mais non la prise d'antihypertenseurs (excepté les diurétiques, sauf diurétiques de l'anse)<sup>61</sup>.*

L'utilisation de cuillers pour les médicaments liquides peut conduire à des graves erreurs de dosage. Tant des sous-dosages que des surdosages peuvent survenir, même si le liquide est administré par des infirmiers ou des patients entraînés. Une étude montre que des étudiants universitaires effectuent en moyenne 8% de sous-dosage et 12% de surdosage, en fonction de la taille de la cuillère qu'ils ont utilisée pour administrer 5 ml<sup>62</sup>.

*Ces 10% semblent insignifiants, mais deviennent significatifs lorsqu'on administre un médicament 3 à 4 fois par jour pendant plusieurs jours. Des erreurs similaires sont aussi commises lors de la distribution des comprimés<sup>63</sup>.*

Une étude randomisée de grande taille qui a évalué l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate chez des hommes âgés de 55 à 75 ans montre qu'il n'y a pas de différence en termes de mortalité entre d'une part, un groupe où l'on a mesuré le PSA annuellement et où l'on a effectué un toucher rectal, et d'autre part un groupe qui a reçu les soins 'habituels'. En revanche, le nombre de cancers détectés était substantiellement plus élevé dans le premier groupe. La durée de suivi était de 7 à 10 ans<sup>64</sup>. *Une autre étude sur le dépistage du cancer de la prostate a récemment comparé le taux de mortalité dans une cohorte d'hommes âgés de 50 à 75 ans chez lesquels le taux de PSA a été mesuré ou non (en moyenne tous les 4 ans)<sup>65</sup>. Après un suivi moyen de 9 ans, l'incidence cumulative de cancer de la prostate était de 8,2% dans le groupe de dépistage et de 4,8% dans le groupe de contrôle. La différence absolue de risque pour la mortalité due au cancer était de 0,71 pour 1000 hommes en faveur du groupe de dépistage. Cela signifie que 1410 hommes doivent être dépistés et 48 cancers de la prostate traités pour éviter 1 décès. Les deux précédentes études, ainsi que 4 autres, de qualité méthodologique variable, ont été rassemblées dans une synthèse méthodique et une méta-analyse<sup>66</sup>. Les auteurs de celle-ci ont conclu qu'il n'y a pas assez de preuves pour pratiquer systématiquement un dépistage du cancer de la prostate au moyen d'une détermination du PSA et d'un toucher rectal.*

La liste de références peut être consultée sur le site web: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

## Dénominations communes internationales et noms des spécialités citées dans ce Formul R/info

<i>acéclofénac</i>	Air-Tal®, Biofenac® et plusieurs génériques
<i>acide acétylsalicylique</i>	Asaflow®, Aspirine® et plusieurs génériques
<i>acide acétylsalicylique + dipyridamole</i>	Aggrenox®
<i>aliskirène + hydrochlorothiazide</i>	Rasilez HCT®
<i>amiodarone</i>	Cordarone® et plusieurs génériques
<i>amlodipine + valsartan + hydrochlorothiazide</i>	Exforge HCT®
<i>célécoxib</i>	Celebrex®, Onsenal®
<i>ciprofloxacine</i>	Ciproxine® et plusieurs génériques
<i>clopidogrel</i>	Plavix® et plusieurs génériques
<i>diclofénac</i>	Voltaren® et plusieurs génériques
<i>dronédarone</i>	Multaq®
<i>exénatide</i>	Byetta®
<i>ézétimibe</i>	Ezetrol®; en association: Inegy®
<i>fénofibrate</i>	Lipanthyl® et plusieurs génériques
<i>glucosamine</i>	Donacom®, Glucosamine Pharma Nord®
<i>halopéridol</i>	Haldol®
<i>ibuprofène</i>	Brufen® et plusieurs génériques
<i>indométacine</i>	Dolcidium®, Indocid I.V. ®
<i>kétoprofène</i>	Fastum® et plusieurs génériques
<i>losartan</i>	Cozaar®, Loortan® et plusieurs génériques
<i>méloxicam</i>	Mobic® et plusieurs génériques
<i>metformine</i>	Glucophage®; en association: Eucreas®, Glucovance®, Janumet®
<i>miansérine</i>	Lerivon®
<i>mirtazapine</i>	Remergon® et plusieurs génériques
<i>nébivolol + hydrochlorothiazide</i>	Nobiretic®
<i>estrogène transdermique</i>	Climara®, Dermestril®, Feminova®, System®, Vivelle Dot®
<i>estrogène + progestérone transdermique</i>	Estalis®, Feminova Plus®
<i>olanzapine</i>	Zypadhera®, Zyprexa®
<i>olmésartan</i>	Olmetec®, Belsar®; en association: Belsar Plus®, Forzaten®, Olmetec Plus®, Sevikar®
<i>oméprazole</i>	Losec® et plusieurs génériques
<i>paroxétine</i>	Seroxat® et plusieurs génériques
<i>pentoxifyvérine</i>	Balsoclaste Antitussivum®
<i>piroxicam</i>	Brexine®, Feldene®, et plusieurs génériques
<i>pipampérone</i>	Dipiperon®
<i>réboxétine</i>	Edronax®
<i>rispéridone</i>	Risperdal® et plusieurs génériques
<i>simvastatine</i>	Zocor® et plusieurs génériques; en association: Inegy®
<i>sulpiride</i>	Dogmatil® et plusieurs génériques
<i>tibolone</i>	Heria®, Livial®
<i>topiramate</i>	Topamax® et plusieurs génériques
<i>tramadol</i>	Contramal®, Dolzam® et plusieurs génériques
<i>triméthoprim + sulfaméthoxazol</i>	Bactrim®, Co-Trimoxazole EG®, Eusaprim®
<i>venlafaxine</i>	Efexor® et plusieurs génériques
<i>vitamine D (cholécalférol: vitamine D3)</i>	D-Cure®
<i>warfarine</i>	Marevan®
<i>zuclopenthixol</i>	Clopixol®

## Explication des termes EBM utilisés dans ce Formul R info

(source: van Driel M, Chevalier P. Glossaire Evidence-Based Medicine. Minerva 2008. www.minerva-ebm.be)

RCT (Randomised Controlled Trial): une étude clinique/ contrôlée et randomisée; une étude d'intervention (= une étude expérimentale où l'on recherche l'effet d'une intervention expérimentale) dans laquelle la population étudiée est répartie aléatoirement (= exclusivement au hasard) entre le groupe intervention et le groupe contrôle; dans une RCT recourant à un placebo, un placebo est administré au groupe témoin.

Risque relatif: le rapport de deux risques (absolus) (provenant de deux groupes étudiés): dans une étude de cohorte: estimation de la probabilité que la survenue d'une maladie dans le groupe exposé à un facteur de risque déterminé soit autant de fois supérieure ( $RR > 1$ ) ou inférieure ( $RR < 1$ ) à celle dans le groupe non exposé; dans une étude d'intervention: estimation de la probabilité que le résultat dans le groupe intervention soit autant de fois supérieur ( $RR > 1$ ) ou inférieur ( $RR < 1$ ) à celui observé dans le groupe contrôle.

Hazard ratio (HR): rapport de hasards; risque relatif de survenue d'un résultat dans une analyse réalisée à l'aide du modèle de régression de Cox; ce modèle statistique tient compte de l'influence de covariables, parmi lesquelles une non-participation équivalente en temps des différents participants de l'étude.

Intervalle de confiance: nous donne le champ (la fourchette) des valeurs dans lequel la valeur réelle se situe dans la population avec un certain degré de vraisemblance; un intervalle de confiance à 95% est souvent choisi. Ceci signifie que si l'étude est reproduite 100 fois dans la même population avec des échantillons différents, dans 95 des cas la valeur trouvée se situera dans l'intervalle de confiance donné.

Valeur p: cette valeur indique la probabilité que le résultat d'une étude épidémiologique puisse être attribué au seul fait du hasard. Une valeur p de 1 indique que le résultat observé est attribuable au hasard; une valeur p proche de 0 signifie que le résultat observé ne repose pas sur le hasard. Habituellement, on utilise une valeur  $p = 0,05$  comme limite de signification statistique: si  $p \leq 0,05$  la probabilité que le résultat soit dû au hasard est inférieure ou égale à 5%, ce qu'on désigne comme un résultat statistiquement significatif.

Etude de cohorte (prospective et rétrospective):

- Dans une étude de cohorte prospective, des personnes qui sont exposées ou non à un facteur de risque sont

suivies pendant une longue période de temps. À l'entrée dans l'étude, la population étudiée ne doit pas présenter le critère de jugement qui va être examiné.

- Une étude de cohorte rétrospective concerne un groupe de personnes présentant une maladie ou des résultats précis (cas); les caractéristiques et informations antérieures établies sur une exposition précédente à un (des) éventuel(s) facteur(s) de risque sont comparées avec celles de personnes ne présentant pas la maladie ou le résultat (contrôles). C'est pourquoi elle peut également être appelée étude cas-témoin.

Open-label: étude ouverte; les patients comme les prescripteurs sont au courant du traitement reçu (en opposition avec une étude aveugle).

Critère d'évaluation/de jugement ("outcome"): ce qui est mesuré pour donner le résultat d'un événement ou d'une intervention.

Odds ratio (OR) = rapport de cotes: la cote représente le rapport entre la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un événement et la probabilité de non survenue. Le rapport de cotes représente le rapport entre deux cotes, par exemple: dans un groupe de 100 fumeurs, 10 fumeurs développent un cancer du poumon (la cote de développer un cancer du poumon est de 10/90); dans un groupe de 100 non-fumeurs, le risque de développer un cancer du poumon est de 1 (la cote de développer un cancer du poumon est de 1/99); le rapport de cotes est donc  $(10/90)/(1/99) = 11$ , cela signifie que les fumeurs présentent 11 fois plus souvent le risque de développer un cancer du poumon que les non-fumeurs.

NNT = NST: nombre de sujets à traiter pendant une période déterminée pour guérir ou prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée.

NNH = NNN: nombre nécessaire pour nuire ou le nombre de personnes qu'il faut traiter pendant une période déterminée pour observer un critère négatif (un effet secondaire nuisible ou un décès) consécutif à l'intervention.

Rate ratio = ratio de proportions: relation entre deux proportions: en épidémiologie, elle est égale à l'incidence dans le groupe exposé divisée par l'incidence dans le groupe non-exposé. Il est comparable au risque relatif, mais son unité est, contrairement au risque relatif, le nombre d'années patient ou années-personnes de l'observation.

### Médicaments à éviter chez les patients à risque de délire.

Analyse de:

- Clegg A and Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. Age and ageing 2011;40:23-9.

Le délire est un problème clinique fréquent chez les personnes âgées, souvent associé à une détérioration de l'état général et parfois même à une issue fatale.

La physiopathologie du délire est complexe et pas encore entièrement élucidée. Il existe souvent des causes sous-jacentes. Le Formulaire MRS mentionne plusieurs facteurs étiologiques potentiels, dont entre autres la prise de certains médicaments. Plusieurs médicaments sont associés à l'apparition de délire, mais la robustesse du lien causal est incertaine et la liste des médicaments à éviter chez les patients exposés à un risque de délire n'est pas claire.

Une revue systématique récente, ayant uniquement inclus des études prospectives (d'observation ou randomisées) a évalué l'effet de la prise d'un médicament sur le risque de délire dans le but d'éclairer cette question. Les auteurs ont répertorié 14 études portant sur un total de plus de 4500 participants. Seule une étude a été réalisée dans une maison de repos, les autres ont eu lieu dans le cadre hospitalier.

Seul l'effet des opioïdes, des benzodiazépines, des neuroleptiques et des antihistaminiques a fait l'objet de plusieurs études. Le risque de délire était significativement accru avec les opioïdes (OR = 2,5; IC à 95% de 1,2 à 5,2) et les benzodiazépines (OR = 3,0; IC à 95% de 1,3 à 6,8). Une étude de cohorte a associé la prise de neuroleptiques à un risque significativement accru de délire (OR = 4,5; IC à 95% de 1,8 à 10,5) mais une RCT de haute qualité avec l'haloperidol a contredit cet avis (OR = 0,9; IC à 95% de 0,6 à 1,3). Les antihistaminiques H1 (seule la diphenhydramine a été évaluée) montrent une tendance à un risque plus élevé de délire mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Deux études n'ont pas mon-

tré de risque clairement accru avec les antihistaminiques H2.

Les autres classes de médicaments n'ont chacune fait l'objet que d'une seule étude. Une étude a associé les dihydropyridines (nifédipine) à un risque accru de délire (OR = 2,4; IC à 95% de 1,0 à 5,8), tout comme les antidépresseurs tricycliques (RR = 1,7; IC à 95% de 1,4 à 2,1). Aucun risque accru n'a été associé à la prise de digoxine (OR = 0,5; IC à 95% de 0,3 à 0,9). Pour les autres médicaments, il n'y avait aucune étude disponible ou du moins aucune de qualité suffisante pour être retenue et en tirer des conclusions. Des incertitudes persistent par exemple pour les anticholinergiques, les antiparkinsoniens, les AINS et les corticostéroïdes quant à leur effet sur l'incidence de délire. Dans une étude de faible qualité, l'oxybutynine a été comparée à un placebo chez des résidents atteints de démence. Aucune différence d'incidence de délire n'a été observée entre les deux bras de l'étude. Il n'y avait toutefois qu'un seul cas de délire dans cette étude. Les données de cette étude ne permettent donc pas de se prononcer quant au risque de délire. Les études sur les AINS et les corticostéroïdes ont rapporté de larges intervalles de confiance, ce qui ne permet pas de se prononcer quant à leur influence sur la survenue de délire.

*Étant donné que la prise de médicaments est une cause fréquente de délire, il est recommandé d'effectuer une analyse des médicaments pouvant causer un délire chez des patients à risque. Cette étude, nous permet surtout de conclure que les opioïdes et les benzodiazépines, voire même les antihistaminiques sont à éviter chez ces patients. Pour les autres médicaments, il est difficile de se prononcer sur base des résultats de cette étude, même si certaines tendances attendues se dessinent (antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques).*

*N'oublions par exemple pas qu'une douleur sévère peut contribuer à l'apparition d'un délire et que des opioïdes sont parfois nécessaires pour atténuer cette douleur. Dans ces situations, le risque accru de délire n'est pas un argument suffisant pour ne pas administrer d'opioïdes.*



**Rédacteur en chef:** J.P. Sturtewagen  
**Responsable d'édition:** J. Vandenhoven  
**Rédaction:** P. Chevalier, T. Christiaens, A. Courtens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys.  
**Collaborateurs:** D. Boudry, T. Gilliet, S. Vanderdonck  
**Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info:** [redact@formularium.be](mailto:redact@formularium.be); fax 09/265 76 49  
**Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses:** Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09/265 76 40; fax 09/265 76 49; e-mail: [secret@formularium.be](mailto:secret@formularium.be)  
**Editeur responsable:** K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen  
**Site web:** [www.formularium.be](http://www.formularium.be)  
Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



## Références

1. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
2. [http://www.npc.co.uk/ebt/merrec/cardio/cdhyper/resources/merrecbulletin\\_vol20\\_no2.pdf](http://www.npc.co.uk/ebt/merrec/cardio/cdhyper/resources/merrecbulletin_vol20_no2.pdf)
3. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonist in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-74.
4. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
5. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg E et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
6. Anonymous. Olmésartan: excès de mortalité cardiovasculaire? *Rev Prescrire* 2010;30:742.
7. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm215222.htm>
8. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
9. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
10. Olshansky B, Sullivan RM. In permanent atrial fibrillation, lenient rate control is not inferior to strict rate control for preventing cardiovascular morbidity and mortality. *EBM* 2010;15:147-8.
11. Anonymous. Dronédarone. Fibrillation auriculaire: trop de doutes sur les effets indésirables. *Rev Prescrire* 2010;30:90-4.
12. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afib-FT.pdf>
13. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
14. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
15. Anonymous. Dipyridamole et accidents vasculaires cérébraux. *Rev Prescrire* 2010;30:672.
16. Chevalier P. Dipyridamole et aspirine post AIT ou AVC. *Minerva* 2009;8:71.
17. Tsivgoulis G, Stamboulis E, Sharma VK et al. Multicenter external validation of the ABCD<sup>2</sup> score in triaging TIA patients. *Neurology* 2010;74:1351-7.
18. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
19. Jun M, Foote C, Lu C et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
20. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
21. Anonymous. Ezétimibe: absence d'intérêt progressivement confirmée par les autorités de santé. *Rev Prescrire* 2010;30:179.
22. Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O et al. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:45-52.
23. Fournier JJ, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
24. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
25. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737. doi: 10.1136/bmj.c4737.
26. Anonymous. Syndrome des jambes sans repos d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire* 2010;30:270-2.
27. de Jager J, Kooy A, Lehert P et al. Long treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo-controlled trial *BMJ* 2010;340:c2181.
28. House AA, Eliasziw M, Cattran DC et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2010;303:1603-9.

29. Anonymous. Vaccin grippal saisonnier intradermique. Nouvelle voie d'administration avec plus d'effets indésirables locaux. *Rev Prescrire* 2010;30:651-2.
30. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
31. Anonymous. Vitamines et minéraux. *Formul RI info* 2010;20:19. [www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)
32. Anonymous. Hémorragies digestives hautes et spironolactone. *Rev Prescrire* 2010;30:510-1.
33. Hippisley-Cox J, Coupeland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
34. Gray SL, Lacroix AZ, Larson J et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
35. Anonymous. Inhibiteurs de la pompe à protons et fractures? *Rev Prescrire* 2009;29:265.
36. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>
37. Linsky A, Gupta K, Lawler EV et al. Proton pump inhibitors and increased risk for recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-8.
38. Anonymous. Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques. *Rev Prescrire* 2010;30:672.
39. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm>
40. Anonymous. Pentoxifyvérine: allongement de l'intervalle QT?. *Rev Prescrire* 2010;30:824.
41. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm201003.htm>
42. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592-601.
43. [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm193047.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm193047.htm)
44. Anonymous. Kétoprofène gel: photosensibilisations graves. *Rev Prescrire* 2010;30:114.
45. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM213265.pdf>
46. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med* 2009;169:2128-39.
47. Trifiro G, Gambassi G, Sen EF et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med* 2010;152:418-25.
48. Anonymous. Neuroleptiques: troubles de la déglutition. *Rev Prescrire* 2010;30:746-8.
49. Anonymous. Rivastigmine en patches: surdoses mortelles. *Rev Prescrire* 2010;30:509.
50. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
51. Anonymous. Tibolone et cancer du sein. *Rev Prescrire* 2010;30:432.
52. Anonymous. Exénatide: insuffisances rénales. *Rev Prescrire* 2010;30:426.
53. Anonymous. Exénatide: pertes de poids excessives. *Rev Prescrire* 2010;30:509.
54. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>
55. Anonymous. Diphosphonates: fractures atypiques. *Rev Prescrire* 2009;29:505
56. Park-Wyllie LY, Mamdami MM, Juurlink DN et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.
57. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdami MM et al. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents. *Arch Intern Med* 2010;170:617-21.
58. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens WO et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly people. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
59. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis, I. psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 2009;47:30-9.
60. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis, II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 2009;47:40-50.
61. <http://www.ssmg.be/docs/rbp/textes/chutes.pdf>
62. Wansink B, van Ittersum K. Spoons systematically bias dosing of liquid medicine. Clinical observation. *Ann Intern Med* 2010;152:66-7.

63. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. Verrue C, Mehuys E, Boussey K et al. *Journal of Advanced Nursing* 2011;67:26-32.
64. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
65. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
66. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.