

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Quelques commentaires et informations complémentaires**

#### *Risque cardio-vasculaire accru comme critère d'inclusion*

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

- troubles cardio-vasculaires symptomatiques ou asymptomatiques (p. ex. diminution de l'index de pression systolique cheville-bras), mais pas d'AVC;
- insuffisance rénale chronique (eGFR 20 - 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- score de Framingham sur le risque d'incident cardio-vasculaire fatal ou non fatal dans les 10 ans  $\geq$  15 % (ce score est différent du modèle SCORE utilisé en Europe pour rapporter le risque d'incident cardio-vasculaire fatal);
- âge  $\geq$  75 ans.

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

17 % de tous les américains adultes hypertendus répondent aux critères d'inclusion de l'étude SPRINT<sup>2</sup>. Ceci signifie donc aussi que les résultats de l'étude SPRINT ne peuvent pas être directement généralisés à la population totale des patients hypertendus.

#### *Population étudiée*

- Les personnes incluses dans l'étude SPRINT (n = 9.361) étaient âgées d'environ 68 ans en moyenne, 28 % étaient âgées de 75 ans ou plus. L'IMC moyen était de 30 et l'eGFR (évaluant la fonction rénale) était de 72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> au début de l'étude. Environ la moitié des patients était traitée par l'acide acétylsalicylique, 43 % par une statine et 90 % prenaient déjà des antihypertenseurs avant le début de l'étude. Au début de l'étude, un tiers des patients présentait une pression systolique  $\leq$  132 mmHg, un tiers présentait une pression systolique de 132-145 mmHg et un autre tiers une pression systolique  $\geq$  145 mmHg.

- Comme mentionné précédemment, les patients diabétiques, insuffisants cardiaques ou ayant des antécédents d'AVC étaient exclus de l'étude. Une grande étude publiée antérieurement, l'étude ACCORD<sup>3</sup>, avait le même plan d'étude que l'étude SPRINT actuelle, mais portait en revanche sur des patients diabétiques et à risque cardio-vasculaire accru. Dans l'étude ACCORD, le traitement intensif n'a pas montré de bénéfice significatif sur la tension artérielle (valeur cible < 120 mmHg pour la TA systolique). La raison de ces résultats contradictoires doit encore être éclaircie.

#### *Médicaments étudiés*

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

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

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

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

#### Critères d'évaluation

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

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

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

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

Dans le RCP et la notice de tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), il sera ajouté qu'il existe un risque très faible de lupus érythémateux cutané subaigu (*subacute cutaneous lupus erythematosus* ou SCLE), accompagné ou non d'arthralgie.<sup>1</sup> Il sera recommandé d'envisager le rôle de l'IPP en cas d'apparition d'un SCLE, et d'éviter l'exposition au soleil comme avec toute forme cutanée de lupus érythémateux. Cette adaptation du RCP est une décision de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), suite à l'analyse de notifications spontanées dans l'Union Européenne de cas publiés et des résultats d'une étude cas-témoins<sup>2</sup>. Les résultats de l'étude cas-témoins suggèrent que le risque de SCLE chez les patients sous IPP est 3 fois supérieur à celui dans la population générale. Toutefois, vu la large utilisation des IPP et

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

#### Conclusion

Dans l'attente de l'évaluation rigoureuse des résultats de l'étude SPRINT par rapport aux données antérieures, rien ne justifie pour le moment de s'écarter des recommandations actuelles. Par ailleurs, il s'avère que dans la pratique quotidienne, la valeur cible < 140 mmHg est très difficile à atteindre<sup>4</sup>.

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

#### Commentaire du CBIP

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

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

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