FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

FOCUS

Directive révisée de l'European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (ESC/ESH) concernant l'hypertension

Ce qui a essentiellement changé dans la nouvelle version de la directive Européenne concernant l'hypertension, c'est que la directive recommande désormais d'initier le traitement antihypertenseur avec un traitement combiné chez la plupart des patients. Le CBIP estime que, dans cette directive, certains éléments ne sont pas suffisamment étayés par des données probantes.

Le syndrome du canal carpien: attelle nocturne ou infiltration de corticostéroïdes?

Il ressort de l'étude INSTINCTS (Lancet 2018), menée auprès de patients présentant des symptômes légers à modérément sévères du syndrome du canal carpien, qu'une infiltration de corticostéroïdes soulage plus rapidement les symptômes que le port d'une attelle nocturne, mais qu'à plus long terme, les résultats sont comparables.

Hypothyroïdie subclinique: faut-il traiter?

Une méta-analyse confirme l'absence d'avantage à traiter une hypothyroïdie subclinique, quel que soit l'âge du patient. Il n'y a pas de données chez la femme enceinte.
Mots clés: Hypothyroïdie fruste, hypothyroïdie subclinique.

Etude DECLARE-TIMI (étude de sécurité cardiovasculaire évaluant la dapagliflozine)

Dans cet article, nous discutons des résultats de l'étude DECLARE-TIMI, une étude de sécurité cardiovasculaire évaluant la dapagliflozine. Ceux-ci sont sensiblement différents des résultats des études EMPA-REG et CANVAS.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- Cangrélor (Kengrexal®)
- Zonisamide (Zonegran®)

Suppressions

- Clonidine (Dixarit®)

Autres modifications

- Varénicline (Champix®)

ERRATUM

Erratum en rapport avec l'article "Nouveautés 2013: état de la question 5 ans plus tard" (Folia février 2019)

PHARMACOVIGILANCE

Agonistes dopaminergiques et troubles compulsifs

Les comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs, boulimie, hypersexualité) ne sont pas rares chez les patients traités par un agoniste de la dopamine, surtout avec le pramipexole et le ropinirole, et cela nécessite une attention particulière.

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Après la mise à jour de la directive américaine concernant l'hypertension, dont nous avons rendu compte dans les Folia de mars 2018, la *European Society of Hypertension* a maintenant également révisé sa directive. Les adaptations qui sont proposées dans cette directive européenne sont moins profondes que celles proposées dans la dernière directive américaine, mais ici également il est utile d'y regarder de plus près. C'est pourquoi nous mettons les recommandations de cette directive, par exemple, en perspective de la meilleure approche pour la première ligne, dans laquelle certaines données spécifiques donnent lieu à des interprétations différentes de celles que propose la directive. Certaines recommandations émises dans la directive sur l'hypertension ne sont en effet que peu étayées et la concertation avec le patient est, certainement en première ligne, essentielle pour garantir le succès d'une thérapie chronique pour cette affection généralement asymptomatique. Cette concertation ne peut être utile que si les arguments d'ordre médical utilisés sont présentés de manière transparente et scientifiquement correcte. Nous espérons que notre article dans ce numéro des Folia pourra y contribuer.

Egalement en ce qui concerne la prise en charge du diabète de type 2, les choses semblent bouger et il n'est pas facile de garder une vision claire des nombreuses options thérapeutiques. Les études sur les différents médicaments ont souvent chacune leur propre conception et mettent en évidence certains aspects, ce qui rend une interprétation générale très difficile. Il est donc nécessaire de faire régulièrement rapport sur des études qui, à la lecture superficielle, semblent pouvoir peser lourdement dans le positionnement, mais pour lesquelles une analyse plus approfondie incite à une plus grande prudence. Ce numéro des Folia aborde donc une troisième étude d'innocuité cardiovasculaire avec une gliflozine.

Focus

Directive révisée de l'European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (ESC/ESH) concernant l'hypertension

La directive révisée concernant le traitement de l'hypertension, de l'*European Society of Cardiology* (ESC) et l'*European Society of Hypertension* (ESH), a été publiée en août 2018. Contrairement à la directive américaine, la directive européenne maintient la définition et la classification de l'hypertension en degrés de sévérité. Ce qui a essentiellement changé par rapport à la version précédente, c'est que la directive recommande désormais, lorsqu'un traitement médicamenteux est indiqué, d'initier un traitement combiné, au lieu d'une monothérapie, chez la plupart des patients. La directive opte dans ces cas-là pour une association fixe d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine (IECA ou sartan) + un diurétique ou antagoniste du calcium.
Le CBIP estime que, dans cette directive européenne révisée concernant l'hypertension, tout comme dans la directive américaine, certains éléments ne sont pas suffisamment étayés par des données probantes, et qu'en appliquant la directive, il convient de rester attentif au patient individuel. En particulier chez les patients en première ligne présentant une hypertension légère, une monothérapie est souvent suffisante. La méthode des "soins par étapes", consistant à débuter par une monothérapie et à y rajouter un deuxième antihypertenseur lorsque les valeurs cibles ne peuvent pas être atteintes ou qu'une baisse tensionnelle plus importante est requise, semble rester une démarche logique. L'initiation d'une association fixe présente en soi également quelques inconvénients. Par ailleurs, il n'existe pas d'études randomisées ayant comparé une thérapie combinée initiale avec une stratégie de "soins par étapes".

Principales modifications de la directive révisée de l'ESC/ESH concernant l'hypertension

Définition et classification de l'hypertension

La directive européenne[1] maintient, contrairement à la directive américaine[2] (voir Folia de mars 2018), la définition (tension ≥ 140/90 mmHg) et la classification de l'hypertension.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des définitions utilisées dans la directive de l'ESC/ESH sur l'hypertension. D'après la directive révisée, le diagnostic de l'hypertension repose sur des mesures répétées de la tension au cabinet médical, ou en dehors du cabinet (automesure tensionnelle à domicile ou mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures). Ces dernières mesures n'étaient pas encore recommandées dans la version précédente de la directive.

Catégorie	Valeur systolique		Valeur diastolique
Tension optimale	< 120 mmHg	et	< 80mmHg
Tension normale	120-129 mmHg	et/ou	80-84 mmHg
Tension normale haute	130-139 mmHg	et/ou	84-89 mmHg
Hypertension de grade 1	140-159 mmHg	et/ou	90-99 mmHg
Hypertension de grade 2	160-179 mmHg	et/ou	100-109 mmHg
Hypertension de grade 3	≥ 180 mmHg	et/ou	≥ 110 mmHg
Hypertension systolique isolée	≥140 mmHg	et	< 90 mmHg

Initier plus rapidement un traitement

- Chez les personnes présentant une *hypertension de grade 1* (TAS de 140-159 mmHg et/ou TAD de 90-99 mmHg), la nouvelle directive recommande un traitement médicamenteux même en l'absence d'un risque cardiovasculaire accru, en cas de contrôle inadéquat de la pression artérielle après une période suffisamment longue (3-6 mois) durant laquelle des mesures non médicamenteuses sont appliquées. Dans la version précédente de la directive, on ne recommandait pas encore explicitement le traitement médicamenteux chez ces patients, mais on estimait déjà qu'il pouvait être envisagé. Cette recommandation vaut également pour les personnes âgées (65-80 ans) en bonne santé, à condition que le traitement soit bien toléré. Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, un traitement n'est recommandé qu'en cas de valeurs tensionnelles systoliques supérieures à 160 mmHg.
- D'après la nouvelle directive, l'initiation d'un traitement médicamenteux peut également être envisagée chez les patients ayant une *tension normale haute* (TAS 130-139 mmHg et/ou TAD 84-89 mmHg) en présence d'un très haut risque cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire existante, en particulier coronaropathie). Dans sa version précédente, la directive ne recommandait pas encore de traitement médicamenteux chez ces patients.
- En ce qui concerne les patients présentant une *hypertension de grade 2 et de grade 3* ou les patients présentant une *hypertension de grade 1 et un haut risque cardiovasculaire*, rien ne change dans cette nouvelle version de la directive : ce groupe de patients doit recevoir un traitement médicamenteux immédiat, à côté des mesures non médicamenteuses.

En premier lieu, viser une valeur tensionnelle <140/90 mmHg chez tous; continuer à la diminuer si possible chez la plupart des patients

Dans cette nouvelle directive, le premier objectif du traitement reste une valeur tensionnelle < 140/90 mmHg. Ce qui change, c'est que la directive recommande désormais de viser chez la plupart des patients, si le traitement est bien toléré, une tension systolique de 130-139 mmHg, même chez les personnes âgées (+ 65 et même + 80). Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, la cible tensionnelle systolique est même de 120-129 mmHg (à l'exception des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, pour lesquels la valeur cible reste 130-139 mmHg). Pour la pression artérielle diastolique on préconise une valeur cible de 70-79 mmHg).

Préparations combinées comme traitement médicamenteux initial

Dans la version précédente de la directive de l'ESC, une stratégie de "soins par étapes" était proposée en cas d'hypertension: la première étape consistant en une monothérapie à faible dose, à laquelle est associé un deuxième antihypertenseur à faible dose en cas d'effet insuffisant. La nouvelle version de la directive recommande désormais, comme traitement initial, une thérapie combinée chez la plupart des patients. Ce traitement combiné consiste de préférence, selon la directive, en l'association fixe d'un inhibiteur du SRA (IECA ou sartan) + un diurétique ou un antagoniste du calcium. Une exception est faite pour (1) les personnes présentant une hypertension de grade 1 et un faible risque cardiovasculaire et dont la tension systolique est inférieure à 150 mmHg, (2) les personnes âgées vulnérables, et (3) les personnes à tension normale haute et à très haut risque cardiovasculaire: chez ces personnes, une monothérapie reste recommandée, sans nette préférence pour une classe particulière de médicaments.
Pour argumenter ce changement important, les auteurs de la directive de l'ESC/ESH s'appuient surtout sur le constat que, chez un grand nombre de patients, la stratégie thérapeutique actuelle de l'hypertension ne permet pas un contrôle tensionnel suffisant. Les auteurs arguent également que la thérapie combinée initiale s'est avérée sûre et bien tolérée dans plusieurs études. Lorsque le traitement combiné ne s'avère pas suffisamment efficace, il est recommandé de passer à une trithérapie (inhibiteur du SRA + antagoniste du calcium + diurétique) sous forme d'une association fixe.

Quelques commentaires sur la directive révisée de l'ESC concernant l'hypertension

Le CBIP estime que, dans cette nouvelle directive européenne sur l'hypertension, tout comme dans la dernière directive américaine sur l'hypertension (voir les Folia de mars 2018), certains éléments ne sont pas suffisamment étayés par des données probantes, et qu'en appliquant la directive, il convient de rester attentif au patient individuel.

- L'*ajustement des valeurs seuils* pour le traitement médicamenteux chez certains groupes de patients, repose sur des données provenant de méta-analyses, dont la méthodologie et les critères de sélection des études incluses manquent parfois de clarté et sont contestables, ou sur des données provenant d'analyses en sous-groupes qui ne sont pas toujours préspécifiées. Souvent, ces groupes de patients ne correspondent que partiellement aux groupes de patients pour lesquels les recommandations ont été formulées.
- La recommandation d'envisager également un traitement médicamenteux chez les *patients présentant une tension normale haute et un très haut risque cardiovasculaire*, s'appuie sur une méta-analyse dans laquelle la très grande majorité des patients souffraient d'une coronaropathie, et étaient donc déjà traités par bêta-bloquants et/ou antagonistes du calcium avant leur inclusion dans ces études. Il n'est pas correct de considérer ces patients comme étant représentatifs de l'ensemble du groupe de patients à tension normale haute et un très haute risque cardiovasculaire (sans coronaropathie et/ou traitement aux antihypertenseurs)[3].
- La discussion au sujet des *valeurs cibles du traitement* semble fortement influencée par les résultats de la grande étude SPRINT (voir les Folia de février 2016). Cette étude incluait une population très sélectionnée, dont une part importante était déjà traitée pour hypertension avant l'étude. Un contrôle tensionnel intensif a été associé à un bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, par rapport à un contrôle moins strict, mais ce au détriment d'un risque significativement accru d'effets indésirables. Cette étude a en outre utilisé une méthode de mesure tensionnelle difficile à reproduire dans la pratique, ce qui entrave l'interprétation des valeurs tensionnelles dans cette étude. Bien que les auteurs de l'ESC soient conscients de ces limites, ils ont pourtant déterminé les nouvelles valeurs cibles du traitement à partir de deux méta-analyses qui incluent toutes deux l'étude SPRINT et parviennent à la conclusion qu'un contrôle tensionnel plus strict est associé à une diminution significative des principaux critères d'évaluation cardiovasculaires (morbidité et mortalité). On peut se demander si les résultats de ces méta-analyses tiendraient toujours sans les résultats de l'étude SPRINT; par ailleurs, l'une de ces méta-analyses incluait également des études ayant évalué des antihypertenseurs dans d'autres indications que l'hypertension[3].
- Les remarques précédentes valent également pour les *recommandations concernant le traitement des personnes âgées*. La décision d'ajuster les valeurs seuils nécessitant un traitement chez les personnes âgées repose seulement sur le fait qu'un grand nombre d'études menées auprès de patients hypertendus de grade 1 incluaient des personnes âgées, et pas sur des études ou des analyses en sous-groupes spécifiquement menées auprès de ce groupe cible. L'ajustement des valeurs cibles du traitement chez les personnes âgées repose essentiellement sur une analyse en sous-groupes préspécifiée de personnes âgées (+75) faisant partie de l'étude SPRINT, qui confirme les résultats de l'étude dans ce sous-groupe également.

- L'*observance thérapeutique* et le *suivi du traitement antihypertenseur instauré* pourraient sans doute être améliorés, mais cela ne signifie pas pour autant que la stratégie thérapeutique actuelle doive être abandonnée, rien ne le prouve en tout cas. Par ailleurs, on admet, sans preuves à l'appui, que la monothérapie ne suffit pas, chez la plupart des patients, pour atteindre les cibles tensionnelles (révisées). Pourtant, dans des versions antérieures de la directive (jusqu'en 2007)[4], il a été affirmé que la monothérapie permettait à environ 30-50% des patients d'atteindre les cibles tensionnelles (d'alors) de 140/90 mmHg[5]. L'arsenal thérapeutique ayant peu changé ces 10 dernières années, on peut en déduire que ceci vaut toujours pour une part importante des patients hypertendus. La méthode des "soins par étapes", consistant à débuter par une monothérapie et à y rajouter un deuxième antihypertenseur lorsque les valeurs cibles ne peuvent pas être atteintes ou qu'une baisse tensionnelle plus importante est requise, semble rester une démarche logique. Des efforts supplémentaires pour améliorer l'observance thérapeutique et un bon suivi du traitement peuvent augmenter la probabilité de succès de cette stratégie thérapeutique, sans pour autant devoir exposer un grand groupe de patients aux effets indésirables supplémentaires liés à la thérapie combinée, qui sont tout de même minimisés dans cette directive.
- Les auteurs de la directive avouent qu'il n'existe aucune étude randomisée, portant sur des critères d'évaluation forts, ayant comparé une *thérapie combinée initiale* avec une monothérapie. Ils estiment toutefois qu'il existe suffisamment de données provenant de grandes études observationnelles et d'études à critères d'évaluation intermédiaires (chute de la pression artérielle) pour recommander aujourd'hui cette stratégie. Le CBIP est d'avis que, en l'absence de données provenant d'études randomisées, les preuves avancées ne sont pas suffisantes pour privilégier la thérapie combinée initiale chez la majorité des patients.
- De même, le *choix explicite de l'association d'un inhibiteur du SRA avec un antagoniste du calcium ou un diurétique* n'est pas suffisamment étayé par des données probantes. Comme le montre la bibliographie de la directive, d'autres associations se sont également avérées efficaces dans des études contrôlées par placebo, et les résultats des études comparatives directes dont on dispose actuellement ne permettent pas d'avancer une association en particulier comme premier choix.
- Les *associations fixes* augmentent sans doute le taux d'observance thérapeutique et ont leur place dans le traitement de l'hypertension chez les patients recevant plusieurs antihypertenseurs à dose stable. Le CBIP est d'avis que les associations fixes sont moins propices pour l'initiation d'un traitement, car si la thérapie initiale par association fixe est mal tolérée, il est souvent difficile d'identifier le composant responsable et de déterminer quel médicament peut alors être administré comme alternative. De plus, l'utilisation d'une association fixe ne permet pas aussi facilement d'ajuster (temporairement) la dose des composants individuels.

Il semblerait que les auteurs ne tiennent pas suffisamment compte des différences entre les populations en première et deuxième ou troisième ligne. Chez la plupart des patients en deuxième ou troisième ligne, la monothérapie se révèlera en effet insuffisante pour parvenir au contrôle de la pression artérielle, mais en première ligne (davantage d'hypertension non compliquée, valeurs tensionnelles initiales plus basses), la monothérapie conviendra encore à une grande partie des patients. La monothérapie, voire même de simples mesures non médicamenteuses, permettent d'obtenir un bon contrôle tensionnel chez de nombreux patients en première ligne, qui sont rarement renvoyés vers la deuxième ou troisième ligne.

Sources spécifiques

1 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Viahttps://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)

2 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065

3 Neue Europäische Hypertonie-Leitlinie: Klassifikation, Behandlungsbeginn, Zielwerte. Arznei-telegramm 2018; 49: 82-3.

4 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a

5 Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single drug therapy for hypertension in men. N Engl J Med 1993; 328:914-21. doi:10.1056/NEJM199304013281303

Focus

Le syndrome du canal carpien: attelle nocturne ou infiltration de corticostéroïdes?

Le **syndrome du canal carpien** (**SCC**) est une cause fréquente de douleur à la main, de picotements dans les doigts et d'une diminution de la force. Un grand nombre de patients présentant des symptômes légers à modérés peuvent être traités de manière symptomatique en première ligne, l'objectif étant de soulager les symptômes, de limiter la perte fonctionnelle et d'éviter une lésion nerveuse. Par forme légère on entend les patients présentant une paresthésie intermittente dans le territoire sensitif du nerf médian, une sensation réversible d'engourdissement et une douleur idiopathique; la forme modérée se définit par les mêmes caractéristiques, sauf que les paresthésies sont continues.[1] En présence de symptômes d'alarme tels qu'une douleur continue, une perte de sensibilité ou de force et une atrophie musculaire, il convient évidemment de référer le patient pour des examens complémentaires et une chirurgie. Les traitements conservateurs les plus utilisés sont le port d'une attelle nocturne ou l'infiltration d'un corticostéroïde. D'un côté il existe des preuves limitées de l'efficacité des attelles nocturnes (empêchant la flexion du poignet), d'un autre côté, des preuves solides en faveur des infiltrations à plus court terme (après 8 semaine).[2,3] Cependant, l'effet à long terme n'est pas très clair. Une RCT rigoureusement conçue (étude INSTINCTS), incluant 212 patients, a comparé l'efficacité de ces deux traitements chez des patients présentant une forme légère à modérée du syndrome du canal carpien. Les auteurs concluent qu'une infiltration unique d'un corticostéroïde (dans ce cas-ci, 20 mg de méthylprednisolone) aboutit à un effet limité, cliniquement pertinent, après une évaluation à 6 semaines, en comparaison avec 6 semaines d'attelle nocturne (différence moyenne de −0,32 ; IC à 95% −0,48 à −0,16). L'effet positif de l'infiltration du corticostéroïde se maintient jusqu'à 6 mois, mais compte tenu de l'amélioration supplémentaire des symptômes obtenue avec le port continu de l'attelle nocturne, les différences entre les deux traitements après 6 mois sont minimes et ne sont plus statistiquement significatives. Aucun effet indésirable grave ou imprévu n'a été observé. On notera par ailleurs que dans l'étude, les résultats thérapeutiques sont meilleurs lorsque le choix du traitement correspondait à la préférence du patient. Après 6 mois, un tiers des patients continuent toutefois à présenter des symptômes ou sont référés pour une intervention chirurgicale.

En guise de **conclusion**, on peut dire qu'*il ressort des données récentes qu'une infiltration unique d'un corticostéroïde en première ligne, a un effet plus rapide, à court terme, que l'attelle nocturne, dans les formes légères et modérées du syndrome du canal carpien. L'effet à long terme n'est pas clair, étant donné que lors de l'évaluation après 6 mois de l'infiltration unique, comparée au port continu d'une attelle, on n'observe plus de différence entre les deux traitements.*[1,4]

Sources spécifiques

1 Chesterton L. et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018; 392: 1423–33.

2 Page M. et al. Splinting for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database of systematic reviews. 11 July 2012.

3 Premiers Choix Revue Prescrire. Syndrome du canal carpien. Actualisation Janvier 2018.

4 Atroshi A. Steroid injection or wrist splint for first-time carpal tunnel syndrome? Lancet 2018; 392: 1383-1384.

Focus

Hypothyroïdie subclinique: faut-il traiter?

L'hypothyroïdie subclinique (ou hypothyroïdie fruste) est davantage une entité biologique que clinique. Nous avions déjà discuté l'insuffisance d'arguments pour traiter les personnes âgées de plus de 65 ans dans cette situation [voir Folia novembre 2017]. Une méta-analyse vient de confirmer la notion qu'un traitement de substitution par hormones thyroïdiennes ne se justifie pas, dans la majorité des cas, quel que soit l'âge du patient. Nous ne disposons pas de données concernant la femme enceinte.

L'hypothyroïdie subclinique (appelée aussi hypothyroïdie fruste) est caractérisée par la présence d'une TSH sérique augmentée (> 4,5 mU/l) alors que les valeurs de T3 et de T4 libres sont normales [voir Folia novembre 2017]. Le diagnostic repose donc principalement sur des paramètres biologiques. La présence de symptômes évocateurs d'une carence chez ces patients est plutôt aléatoire (ce sont des symptômes aspécifiques, que l'on peut également rencontrer chez des personnes sans troubles thyroïdien et qui ne sont pas forcément présents en cas de trouble thyroïdiens) et le bénéfice du traitement substitutif reste difficile à évaluer. Les hypothyroïdies subcliniques évoluent spontanément vers une résolution dans un grand nombre de cas, d'autant plus si la TSH est < à 6 mU/l, ce qui justifie une attitude attentiste.[1]

La nécessité de traiter fait l'objet de controverses. Le traitement médicamenteux n'est en général recommandé que lorsque le taux de TSH est supérieur à 10 mU/l.[2] Certaines données observationnelles ont évoqué la possibilité d'un risque accru de morbidité et mortalité cardiovasculaire lors d'une hypothyroïdie subclinique, mais aucun bénéfice d'un traitement de substitution n'a pu être démontré sur ces paramètres.[3]

Une étude randomisée contrôlée menée dans une population de personnes âgées (≥65 ans) a confirmé l'absence d'argument pour traiter cette population spécifique au moyen d'hormones thyroïdiennes [voir Folia novembre 2017].

Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées a évalué les bénéfices d'un traitement substitutif chez des patients avec hypothyroïdie subclinique, quel que soit leur âge (les femmes enceintes ont été exclues de l'investigation).[4]

Méta-analyse de RCTs (N=21/n=2192). Les femmes enceintes ont été exclues de l'investigation. Les patients inclus présentent, selon les études, les caractéristiques suivantes: âges moyens entre 32 et 75 ans et taux moyens de TSH au moment de l'inclusion entre 4,4 et 12,8 mU/l. L'étude décrite dans le folia de novembre 2017 a été incluse dans le méta-analyse. Les critères primaires sont la qualité de vie générale ainsi que les symptômes et la qualité de vie potentiellement associés à la dysfonction thyroïdienne. La majorité (>70%) des patients inclus avaient un taux initial de TSH < 7 mU/l. Le seuil de TSH au-delà duquel un traitement se justifie reste difficile à définir sur base des données issues de cette étude étant donné l'absence d'analyse en sous-groupe, en fonction de ce taux. A noter le faible nombre de patients (<5%) dont le taux de TSH initial dépassait les 10 mU/l, qui est le seuil généralement proposé dans les recommandations.[4]

Le traitement avec les hormones thyroïdiennes a montré un retour des valeurs de TSH à la normale sans bénéfice sur la qualité de vie ni sur les symptômes attribués à la dysfonction thyroïdienne (critères primaires de l'évaluation). Ces résultats confirment le peu d'intérêt de traiter les patients qui présentent une hypothyroïdie subclinique. Un suivi régulier des paramètres thyroïdiens reste néanmoins nécessaire.

La femme enceinte doit faire l'objet d'une évaluation et d'une attention particulières. L'exclusion de cette catégorie de patientes dans la méta-analyse décrite ici ne permet pas de tirer de conclusion à leur propos.

Chez la femme enceinte, les besoins accrus en hormones thyroïdiennes et les risques fœto-maternels potentiels en cas de sous-dosage, justifient une attention particulière.[1] Le diagnostic d'hypothyroïdie fruste est difficile à établir étant donné la variation physiologique de la TSH tout au long de la grossesse.[5] L'hypothyroïdie fruste pendant la grossesse pourrait être associée à un risque accru d'hématome rétro-placentaire, de prématurité et de détresse respiratoire néonatale.[5] Une recommandation de la Haute Autorité de Santé française (HAS) mentionne qu'un traitement thyroxinique pourrait se justifier dès lors que la TSH dépasse le seuil de 4 mU/l tout en précisant que l'intérêt d'un tel traitement ne soit pas formellement établi.[5]

Sources spécifiques

1 Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (Tweede herziening).
https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-schildklieraandoeningen

2 Hypothyroïdies chez les adultes: de la lévothyroxine selon la clinique et la biologie, mais non pour toute élévation de la TSH. Rev Prescrire 2015 ; 35(379) :355-62.

3 Hypothyroïdie périphérique chez un adulte. L'essentiel sur les soins de premier choix. Premiers Choix Prescrire. Actualisation: janvier 2018.

4 Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;320(13):1349–1359.

5 Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations HAS avril 2007.

Focus

Etude DECLARE-TIMI (étude de sécurité cardiovasculaire évaluant la dapagliflozine)

L'étude DECLARE-TIMI[1] est la troisième étude de sécurité cardiovasculaire publiée à propos d'une gliflozine. Elle a évalué la dapagliflozine par rapport au placebo, chez des patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé, sur des critères d'évaluation cardiovasculaires. La plupart des patients prenaient déjà un ou plusieurs autre(s) médicament(s) antidiabétique (par exemple, 80% des patients, dans les 2 groupes, prenaient de la metformine).
Les 2 études précédentes (EMPA-REG avec empagliflozine et CANVAS avec canagliflozine) avaient montré, chez des patients diabétiques à risque cardio-vasculaire élevé (majoritairement avec antécédents cardiovasculaires et 1 sur 5 présentait une néphropathie), un bénéfice sur un critère d'évaluation primaire combiné composé de mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et AVC non fatals [voir Folia février 2017, avril 2017, octobre 2017 (EMPA-REG) et août 2017 (CANVAS)]. Dans l'étude DECLARE-TIMI (n=17.160), la dapagliflozine n'a pas démontré de bénéfice sur ce même critère d'évaluation primaire. Il est survenu chez 8,8% des patients sous dapagliflozine et 9,4% des patients sous placebo (HR=0,93 ; IC à 95% 0,84 à 1,03 ; p=0,17). La dapagliflozine a par contre démontré un bénéfice sur un autre critère d'évaluation primaire combiné (mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque) survenu chez 4,9 % des patients sous dapagliflozine et 5,8% sous placebo (HR= 0,83 ; IC à 95% 0,73 à 0,95 ; p<0,005). Ce critère d'évaluation combiné avait été rajouté après le début de l'étude, en raison des bénéfices démontrés sur ces événements dans les études EMPA-REG et CANVAS, en tant que critères secondaires. Une combinaison d'évènements en lien avec la néphropathie a également été examinée dans l'étude DECLARE-TIMI, en tant que critère d'évaluation secondaire. Les résultats sont en faveur de la dapagliflozine, comme cela avait été le cas pour l'empagliflozine et la canagliflozine (également critères d'évaluation secondaires prédéfinis dans les études EMPA-REG et CANVAS, respectivement).

Quelques commentaires

- La population incluse dans l'étude DECLARE-TIMI diffère sensiblement de celle des 2 autres études. D'une part, contrairement aux études EMPA-REG et CANVAS, les patients avec insuffisance rénale n'avaient pas été inclus dans l'étude DECLARE-TIMI (une eGFR < 60ml/min/1,73m² était un critère d'exclusion) et d'autre part, la proportion de patients avec macro-angiopathie avérée était inférieure (moins de la moitié dans DECLARE-TIMI, contre 100% dans l'étude EMPA-REG et quasi les ¾ dans l'étude CANVAS). La question de savoir si ces particularités peuvent expliquer l'absence de bénéfice de la dapagliflozine sur le premier critère d'évaluation cardiovasculaire primaire combiné se pose.
- Le bénéfice démontré avec la dapagliflozine sur le second critère primaire l'est principalement grâce au bénéfice sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR= 0,73 ; IC à 95% 0,61 à 0,88), potentiellement attribuable à l'effet "diurétique" de cette molécule. La mortalité cardiovasculaire n'est pas affectée (HR= 0,98 ; IC à 95% 0,82 à 1,17). Ce second critère primaire a été rajouté après le début de l'étude, motivé par les résultats de l'étude EMPA-REG où les bénéfices (avec l'empagliflozine) en terme de mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque (qui étaient des critères d'évaluation secondaires) étaient encore plus marqués que les bénéfices sur les événements cardiovasculaires majeurs du critère primaire.
- Le design de ces études de sécurité cardio-vasculaires, dont l'objectif premier est de rassurer quant à l'innocuité, et où l'on procède de façon hiérarchique en analysant d'abord la non infériorité de la molécule, en traitement "add-on" et en comparaison au placebo, avant de réaliser une évaluation de sa supériorité, pose question.
- Il est bon de rappeler également que les résultats issus de critères d'évaluation secondaires sont encourageants, mais uniquement générateurs d'hypothèses. On ne peut conclure à ce stade de façon formelle à un bénéfice rénal des gliflozines.
- Récemment, l'*American Diabetes Association* (ADA) et la *European Association for the study of diabetes* (EASD) ont publié un rapport de consensus à propos de la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2.[2] Des modifications importantes sont proposées sur l'échiquier thérapeutique, parmi lesquelles, chez les patients diabétiques avec antécédents cardiovasculaire, une fois que la metformine ne suffit plus à assurer le contrôle glycémique, ce sont les gliflozines (ou les analogues du GLP1) qui sont proposés en premier choix pour le traitement "add-on". Ces modifications sont motivées principalement par les résultats des études de sécurité cardio-vasculaires réalisées avec ces classes thérapeutiques.

Le CBIP est d'avis que les données issues de ces études de sécurité cardiovasculaire sont rassurantes quant à l'innocuité cardiovasculaire des gliflozines. Elles peuvent également apporter des éléments utiles à la discussion à propos de la meilleure façon de prendre en charge le traitement des patients diabétiques de type 2, en particulier pour préciser quelles seraient les catégories de patients les plus susceptibles de bénéficier de l'avantage de ces nouvelles molécules, plus coûteuses et pour lesquelles le recul de pharmacovigilance n'est pas très important. Une analyse critique reste nécessaire.
Nous reviendrons prochainement sur ces publications.

Sources spécifiques

1 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019 ; 380(4):347-357. doi:

10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

2 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 ; 61:2461-98. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.

Nouveautés médicaments

Informations récentes février 2019

Nouveautés en médecine spécialisée
- Cangrélor
- Zonisamide

Suppressions
- Clonidine

Autres modifications
- Varénicline

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en médecine spécialisée

Cangrélor (Kengrexal®)

Positionnement du CBIP Le cangrélor (**Kengrexal® ▼**, chapitre 2.1.1.4) est un nouvel inhibiteur de l'agrégation plaquettaire utilisé en intraveineux lors de la pose d'endoprothèse chez des patients atteints de coronaropathie. Le CBIP estime qu'il n'apporte pas de plus-value par rapport au clopidogrel dans cette indication : le cangrélor n'est pas plus efficace et est beaucoup plus cher

Le cangrélor (Kengrexal®) est un nouvel inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il est un inhibiteur réversible du récepteur plaquettaire $P2Y_{12,}$ administré en intraveineux. Il est réservé à l'usage hospitalier.

Indication selon le RCP. Le cangrélor a comme indication, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée, n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrélor) avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.

Efficacité. Le cangrélor administré en IV ne s'est pas avéré plus efficace que le clopidogrel par voie orale pour réduire la mortalité chez des patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire. Seuls certains événements cardio-vasculaires ont été légèrement moindres dans un essai clinique (critère composite: mortalité, infarctus du myocarde, revascularisation pour ischémie, thrombose de stent). Certaines publications estiment que cet essai a été biaisé; il a aussi été qualifié de "non-éthique". Notamment, le schéma d'administration du clopidogrel dans le groupe contrôle n'a pas toujours été respecté (dose de charge trop faible et moment d'administration tardif). Les études évaluant l'intérêt de l'ajout du cangrélor au clopidogrel ont été interrompues en raison d'un manque d'avantage clinique.[1,2] Il n'a pas été comparé à d'autres antiagrégants. La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) et la *European Medicines Agency* (EMA) ont conclu que le bénéfice du cangrélor était modeste.[3,4]

Innocuité.
- Le cangrélor est contre-indiqué en cas de saignement actif, antécédent d'AVC ou AIT, ainsi que chez les patients à risque élevé de saignement.
- Les principaux effets indésirables sont la dyspnée, les hémorragies (ecchymoses, hématomes) et réactions cutanées parfois graves. Un risque de trouble de la conduction cardiaque n'est pas exclu. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale.[5,6]

> Les études cliniques (n=25.107) ont montré un risque plus élevé de dyspnée transitoire avec le cangrélor qu'avec le clopidogrel (1,3% vs 0,4%). Des réactions d'hypersensibilité parfois graves se sont produites plus fréquemment (0,05% vs 0,007%). Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, une dégradation de la fonction rénale a été plus souvent constatée avec le cangrélor qu'avec le clopidogrel (3,2% vs 1,4%). Les saignements ont aussi été plus importants (6,7% vs 1,4%), avec un risque plus élevé d'hémorragies intra-crâniennes (y compris fatales) avec le cangrélor (0,07%) qu'avec le clopidogrel (0,02%), et un plus haut risque de tamponnade cardiaque (0,12% vs 0,02%).[3]

- Le cangrélor a une demi-vie très courte, de 3 à 6 minutes. Peu d'interactions médicamenteuses sont à prévoir, le cangrélor n'étant pas métabolisé par les CYP. Le cangrélor ne doit pas être administré en même temps que le clopidogrel puisqu'il diminue son effet

antiagrégant.

Coût. 371€ pour un flacon de 50mg (environ une procédure complète), non remboursé.

Zonisamide (Zonegran®)

Positionnement du CBIP. Le zonisamide (**Zonegran®** ▼chapitre 10.7.1.6), est un nouvel antiépileptique proposé en monothérapie chez l'adulte ou en thérapie adjuvante à partir de 6 ans. Le CBIP estime que cette molécule n'apporte pas de plus-value par rapport au large choix d'antiépileptiques disponibles, et qu'il est nettement plus cher que la plupart des autres antiépileptiques.

Indication selon le RCP. Le zonisamide a comme indication, en monothérapie, le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Il est aussi indiqué en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

Efficacité.
- En monothérapie, le zonisamide ne s'est pas avéré non-inférieur à la carbamazépine chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation nouvellement diagnostiqués. La *European Medicines Agency* (EMA) a cependant conclu qu'un niveau d'efficacité plus faible que la carbamazépine était acceptable vus les taux de réponses élevés dans les 2 groupes (de l'ordre de 80%), et une différence absolue inférieure à 5%. Le *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) positionne le zonisamide en 3ème ligne comme d'autres antiépileptiques, après échec ou intolérance des traitements de référence (carbamazépine ou lamotrigine en 1er choix, et lévétiracetam, oxcarbazépine, ou acide valproïque en 2ème choix).[7] La *Haute Autorité de Santé* française (HAS) conclut que le zonisamide, bien qu'ayant un Service Médical Rendu important, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux autres antiépileptiques en monothérapie.[8]
- En traitement adjuvant ("*Add-on therapy*") chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, le zonisamide est supérieur au placebo pour réduire le nombre de crises, avec un taux de répondeurs (pourcentage de patients avec une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50%) de l'ordre de 50% vs 20-30% pour le placebo.[9,10] La *Haute Autorité de Santé* française (HAS) conclut que le zonisamide, bien qu'ayant un Service Médical Rendu (SMR) important, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par rapport aux autres antiépileptiques en traitement adjuvant.[11]

Innocuité.
- Ses principaux effets indésirables sont les troubles neurologiques (perte d'appétit, agitation, irritabilité, ataxie, confusion, dépression, troubles de la mémoire, somnolence…), diplopie, vertiges. Une perte de poids et des effets indésirables cutanés graves peuvent survenir. Comme pour les autres antiépileptiques, un risque d'idées suicidaires existe.

> - En monothérapie,sur 583 patients, le taux d'effets indésirables rapportés était équivalent versus carbamazépine (36% vs 38%), principalement des céphalées, perte d'appétit, somnolence, vertiges, perte de poids.[7]
> - En traitement adjuvant, le taux d'effets indésirables liés au traitement était de 61% pour le zonisamide vs 49% pour le placebo.[9]

- Chez les enfants, un certain nombre de précautions supplémentaires sont à prendre: surveillance du poids et des taux de bicarbonate, prévenir la déshydratation et les coups de chaleur.[10]
- L'utilisation pendant la grossesse est déconseillée et à envisager seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques. La patiente doit être avertie des risques de faible poids de naissance, prématurité, fente labio-palatine, malformations cardiovasculaires et anomalies du tube neural.[12,13] La contraception doit être discutée et prévue avec la patiente.[5]
- Le zonisamide est en partie métabolisé par le CYP3A4. Une adaptation posologique sera peut-être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'inducteur ou d'inhibiteur du CYP3A4. Le zonisamide n'affecte pas les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. En particulier, le zonisamide ne semble pas affecter la concentration plasmatique des contraceptifs oraux.
- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance rénale, une augmentation de posologie plus lente est probablement à prévoir. Le zonisamide est déconseillé en cas d'insuffisance hépatique.

Posologie. Adulte et enfant de plus de 55kg: 300 mg une fois par jour après titration. Le temps de demi-vie étant très long (60h), il est conseillé de ne pas modifier la dose plus fréquemment qu'une fois par semaine.[14]

Coût. 132€ pour un mois de traitement, non remboursé.

Suppressions

Clonidine (Dixarit®)

La clonidine (Dixarit®, chapitre 10.9.2.2) utilisée en prophylaxie des crises migraineuses est retirée du marché. Son usage dans cette indication ne reposait que sur des preuves très limitées et était considéré comme obsolète. Il reste la spécialité à base de clonidine utilisée dans l'hypertension artérielle ne répondant pas suffisamment à d'autres traitements.

Autres modifications

Varénicline (Champix®)

Depuis le 1er février 2019, les conditions de remboursement de la varénicline (Champix®,chapitre 10.5.2.3) ont été modifiées. Elle est maintenant remboursée pour un traitement complet: conditionnement de démarrage pour 2 semaines et conditionnement d'entretien pour 10 semaines, renouvelable 3 fois sur 5 ans, chez les patients souhaitant arrêter de fumer, en association avec une thérapie comportementale de soutien. Pour plus d'informations sur le sevrage tabagique, voir aussi la Fiche de Transparence sevrage tabagique.

Sources spécifiques

1 Cangrélor intraveineux (Kengrexal®) et angioplastie coronaire La Revue Prescrire 2016;36 (391):339-40

2 Worst pills, Best Pills, Year in Review: Troubling New Drug Approvals in 2015, cangrelor (Kengreal®): Do Not Use, March 2016.

3 Coronary revascularisation: Cangrelor, NICE nov 2015, nice.org.uk/guidance/esnm63

4 Cangrelor Finally Gets Nod from FDA Advisory Panel, NEJM Watch, April 17, 2015.

5 BNF www.medicinescomplete.com

6 Ticagrélor ou cangrélor, Interactions médicamenteuses, La Revue Prescrire juin 2018, 1022-1025

7 NICE, Partial-onset seizures in epilepsy: zonisamide as monotherapy, 16 april 2013, nice.org.uk/guidance/esnm17

8 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761866/fr/zonegran

9 Zonegran®, EPAR-scientific discussion, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/zonegran-epar-scientific-discussion_en.pdf

10 NICE Partial seizures in children and young people with epilepsy: zonisamide as adjunctive therapy, 18 March 2014, nice.org.uk/guidance/esnm17

11 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011660/fr/zonegran-zonisamide-antiepileptique

12 Zonegran®, SKP

13 Antiepileptic Drugs, Weight Loss, and Pregnancy, NEJM Watch, January 7, 2014

14 Australian Prescriber Vol 34, n°2, April 2011

Erratum

Erratum en rapport avec l'article "Nouveautés 2013: état de la question 5 ans plus tard" (Folia février 2019)

En ce qui concerne l'aflibercept, l'article "Nouveautés 2013 : état de la question 5 ans plus tard" dans lesFolia de janvier 2019 affirme que *l'aflibercept dans l'oedème maculaire diabétique s'accompagnant d'une baisse prononcée de l'acuité visuelle est supérieur au ranibizumab*.

Il y a lieu de corriger comme suit: "***En cas d'oedème maculaire diabétique s'accompagnant d'une baisse prononcée de l'acuité visuelle, l'aflibercept serait supérieur au ranibizumab après un délai d'un an; ceci n'a pas été retrouvé après un délai de deux ans.***"

Pharmacovigilance

Agonistes dopaminergiques et troubles compulsifs

La relation entre les comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs, boulimie, hypersexualité) et l'utilisation d'agonistes dopaminergiques est bien documentée [voir Folia septembre 2007]. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson traités par un agoniste dopaminergique, une incidence de 15% a été rapportée.[1] Des comportements compulsifs sont aussi rapportés chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique dans le cadre du *restless legs syndrome* ou de l'hyperprolactinémie, sans qu'une incidence ne soit donnée.[1] Le risque semble faible chez les patients en monothérapie avec la lévodopa + un inhibiteur de la dopadécarboxylase.[1]

Selon une étude de cohorte française (2018)[2] chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, les comportements compulsifs au cours du traitement avec les agonistes de la dopamine semblent survenir fréquemment. Dans cette étude, 411 patients atteints de la maladie de Parkinson (âge moyen 62 ans, durée de la maladie ≤ 5 ans) ont été suivis pendant 3,3 ans en moyenne. Des 306 patients qui ne montraient pas de comportement compulsif au début du suivi, l'incidence cumulative de comportement compulsif s'élevait à la fin de l'étude à 51,5% chez les patients qui étaient exposés à un agoniste de la dopamine (85% des patients), et à 12,4% chez les patients qui n'avaient jamais pris un agoniste de la dopamine (15% des patients). L'incidence augmentait avec la dose et la durée du traitement. Chez les patients qui ont arrêté l'agoniste dopaminergique, le comportement compulsif avait disparu un an plus tard chez la moitié d'entre eux. Le risque était le plus élevé pour le pramipexole et le ropinirole (augmentation du risque d'environ 4,5 fois par rapport aux patients qui n'avaient jamais pris un agoniste de la dopamine), et était beaucoup plus faible pour d'autres agonistes de la dopamine (apomorphine; bromocriptine; rotigotine; piribédil, non commercialisé en Belgique). L'étude n'a pas montré d'augmentation du risque chez les patients sous lévodopa.

Avis pour la pratique

Bien qu'il s'agisse ici d'une étude observationnelle (à savoir une étude de cohorte), avec les limites que cela implique (biais, facteurs confondants), cette étude souligne que le comportement compulsif n'est pas rare chez les patients parkinsoniens traités par un agoniste dopaminergique, surtout lors de l'utilisation de pramipexole ou de ropinirole. Il est conseillé d'informer le patient ou son entourage de ce risque, et d'être attentif à tout changement de comportement, vu les conséquences notamment sociales et financières liées à cet effet indésirable.[3] Il est difficile de prévoir quels patients développeront un comportement compulsif au cours du traitement par un agoniste de la dopamine, mais les patients ayant des antécédents de tels troubles ainsi que les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de troubles tels que comportement obsessionnel compulsif, troubles bipolaires ou abus d'alcool ou de drogue, semblent avoir un risque accru.[1] Quand de tels troubles apparaissent, une diminution de posologie, voire la substitution par un autre médicament sont à envisager.[3] Des recherches supplémentaires sur le risque de comportement compulsif avec la lévodopa + un inhibiteur de la dopadécarboxylase, probablement rare, sont nécessaires.

Sources spécifiques

1 Weiss HD en Pontone GM. Dopamine receptor agonist drugs and impulse control disorders. JAMA Internal Medicine 2014;174:1935-6 (doi:10.1001/jamainternmed.2014.4097)

2 Corvol J-C et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. Neurology 2018; 91:189-201 (doi:10.1212/WNL.0000000000005816)

3 Médicaments dopaminergiques: troubles compulsifs fréquents. La Revue Prescrire 2018;38:829-30

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.