

Avertissement: Notes prises au vol...erreurs possibles...prudence...

Mardi 6 janvier 2015

Hôpital cantonal de Genève

Annonces de nouveaux effets indésirables: que faut il en faire ?

Prof. J.M. Gaspoz, Dr M. Besson, Dr F. Girardin, Dr F. Curtin

1) Alzheimer et benzodiazépines (Dr M.Besson)

L'article en cause c'est « Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study », BMJ 2014;349:g5205, S Billioti de Gage & al.

1796 patients de plus de 66 ans, tirés d'une cohorte du «Quebec health insurance programm database» suivis pendant 6 ans pour maladie d'Alzheimer sont «matchés» (excusez le franglais...on pourrait dire «appariés» mais c'est pas vraiment plus joli...) à 7184 «contrôles», et on regarde quel est la consommation de benzodiazépines (bzd) dans chaque groupe .

Et bien oui...l'utilisation de bzd est associée à un risque accru de 50% de développer une maladie d'Alzheimer (mA), et plus l'utilisation est importante en quantité et en durée, plus le risque augmente...

Evidemment il n'est pas exclu que l'anxiété soit un marqueur initial de la mA, et que par conséquent ce ne sont pas les bzd qui sont la cause de mA, mais la mA qui est la cause de la prescription de bzd...

En ce qui nous concerne en oubliera pas de tenter de supprimer le Seresta ou l'Anxiolit du soir qui accompagne l'endormissement de tant de nos patients...(mais ça risque d'être dur !).

2) QT long et psychotropes (Dr F.Girardin)

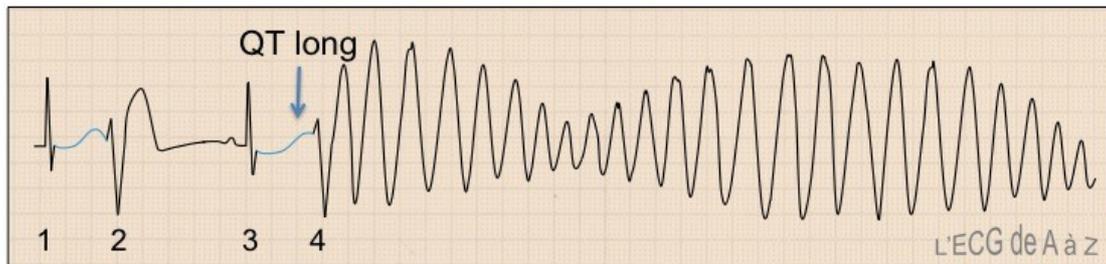
Ca fait un moment que l'on sait que la prescription de certains psychotropes peut être associé à un risque augmenté de mort subite, et de torsades de pointe, et que le risque est dose dépendant, et que les «nouveaux» neuroleptiques ne sont pas meilleurs que les anciens («Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death» N Engl J Med 2009; 360:225-235, Wayne A. Ray, Ph.D.

L'article discuté est cette fois genevois «Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study ». [Am J Psychiatry](#).2013 Dec;170(12):1468-76. [Girardin FR](#).

Il s'est agit d'effectuer un ECG chez tous les patients hospitalisés en milieu psychiatrique pendant 5 ans et de rechercher un allongement de l'intervalle QT (QTc> 500ms) dont on connaît l'association avec les torsades de pointes et les morts subites.

Il y a eu 27,3% d'ECG anormaux chez les 6790 patients étudiés, dont 1,6% avaient un intervalle QT prolongé, et 0,9% un allongement d'origine médicamenteuse. 5 patients sont décédés de mort subite, et 7 patients ont eu des torsades de pointe.

Torsade de pointe



L'association d'un QRS sinusal (1) avec une extrasystole ventriculaire à couplage court (2) est suivie par un repos compensateur et un allongement du QT du complexe sinusal suivant (3).

L'allongement du QT (déjà long de base) favorise la torsade qui survient lorsqu'une autre ESV (4) tombe au sommet de l'onde T, dans la période vulnérable de la repolarisation ventriculaire (phénomène R/T)

(<http://www.e-cardiogram.com/>)

Il y avait plus souvent des hypokaliémies, des hépatites C, des infections HIV, chez les patients porteurs d'un QT long, avec aussi une anomalie morphologique de l'onde T.

Les médicaments qui augmentaient le risque d'un QT long étaient l'Haldol (OR=5,6), l'Entumine (5,0), la Prazine (6,74), le Serdolect (5,24), le Seropram (4,38), la Fluctine (5,55)...la Méthadone n'augmentait le risque que de 3,11...

En ce qui nous concerne, on se méfiera des psychotropes chez les patients HCV, HIV, et hypokalémiques, et dans la mesure où notre sens clinique nous le conseille on fera plutôt un ECG de «trop» que de «pas assez»...

3) Nouvelles évidences pharmacoépidémiologiques (Dr F. Curtin)

Difficile de mettre en évidence l'effet secondaire d'un médicament...

Il peut n'y avoir aucune association entre un effet «secondaire» et la prise d'un médicament

Il peut y avoir une association qui n'en est pas une (fausse association...faux positif).

Il peut y avoir une association indirecte qui n'en est pas une...par ex. bzd et mA (cf ci dessus).

Il peut y avoir finalement une vraie association causale...

Pour qu'il y ait causalité...nous avons les critères de Bradford Hill que vous trouvez sur le net (http://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria) avec entre autres:

- la puissance (fréquence...même s'il y a des associations rares mais bel et bien réelles)
- la consistance de l'observation dans différentes études
- la temporalité (l'effet 2nd arrive après...)
- la plausibilité biologique
- l'effet «dose-réponse» ou plutôt «dose-effet secondaire»
- la démonstration expérimentale...etc...

Pour mettre une évidence de telles associations il y a les études «cas témoins» qui sont des comparaisons rétrospectives d'un groupe de patients avec la pathologie avec un autre groupe de patients qui ne l'ont pas...

Le mieux c'est évidemment l'étude de cohorte prospective où l'on suit un groupe de patients avec un traitement , que l'on compare avec un autre groupe sans traitement, et on regarde la différence d'apparition des effets secondaires...

Le problème des études prospectives c'est que ça prend du temps (2-3 ans) et qu'il faut beaucoup de patients (1000- 3000) pour qu'elle soit statistiquement représentative.

Il faut faire attention aux facteurs de confusion (p.ex. mA anxieux donc plus enclin à recevoir des bzd).

Il faut se méfier des facteurs surreprésentés dans un groupe, et faire des analyses multivariées...p.ex. maladies virales et arythmies, lorsque l'on cherche l'effet arythmogène des psychotropes...

Il faut se méfier des facteurs temporels...le médicament peut-être la conséquence plutôt que la cause de la pathologie (c'est ce que l'on a dit plus haut...).

Il faut donc être attentif au choix du groupe témoin...

On nous signale l'existence d'un programme de déclaration on line ELVIS pour «electronic vigilance system» et on nous recommande d'aller voir sur le site www.swissmedic.ch plus spécifiquement

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00160/02415/index.html?lang=fr>

Une dernière photo de Marc Chirat (trouvée sur le net), patron du Chausse Coq qui nous a accueilli, nourri, regardé grandir avec une apparente indifférence, mais avec beaucoup d'amitié, en musique, et en saveurs, pendant probablement 40 ans, dans son estaminet de la rue Micheli du Crest, et qui nous a quitté définitivement il y a quelques jours...

Tout passe...mais celui là ça ne va pas être facile de le remplacer...Notre sympathie à sa femme Marlotte, et à sa famille.



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch