

# LETTRE D'INFORMATION N°1 Janvier-Février-Mars 2015

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE,  
PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE RENNES



VOS QUESTIONS AU CRPV .....	1
Point sur acidose lactique et metformine .....	1
VOS NOTIFICATIONS AU CRPV.....	3
Fièvres médicamenteuses, à propos de 2 cas .....	3
INFORMATIONS ANSM.....	6
Risque de diabète de type II chez les patients traités par statine en prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire : Mise au point des données de la littérature. ....	6

## VOS QUESTIONS AU CRPV

### Point sur acidose lactique et metformine

La metformine constitue le traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge du diabète de type 2, comme le rappelait la Haute Autorité de Santé en janvier 2013 dans ses recommandations de bonne pratique. Ce médicament exerce son action hypoglycémiante en réduisant la néoglucogénèse hépatique, sans stimuler la sécrétion d'insuline. Elle n'induit pas d'hypoglycémie et n'occasionne pas de prise de poids. Indépendamment de l'amélioration du contrôle glycémique, la metformine est le seul antidiabétique oral associé à une réduction de la mortalité globale et du risque d'évènements cardiovasculaires [1, 2].

#### PLAUSIBILITE PHARMACOLOGIQUE DE L'ACIDOSE LACTIQUE SOUS METFORMINE

La metformine peut être associée à une complication rare mais grave et potentiellement mortelle, l'acidose lactique. Des prodromes (crampes, asthénie sévère, douleurs abdominales et thoraciques) précèdent les signes avérés (hyperventilation, tachycardie, troubles de conscience, collapsus et troubles du rythme).

Les circonstances de survenue de cet effet indésirable associent généralement une insuffisance rénale (IR) sévère (responsable d'une accumulation de la metformine - qui est normalement excrétée

dans l'urine sous forme inchangée - et du lactate), une hypoperfusion hépatique (réduisant l'efficacité de la néoglucogénèse à partir des lactates), et une hypoxie tissulaire (stimulant la glycolyse anaérobie et la production de lactate) (schéma 1) [1, 3].

Bien que son mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, la metformine inhibe la néoglucogénèse hépatique et représente donc un frein à l'épuration des lactates dont elle favorise l'hyperproduction au niveau de la paroi intestinale. Par

ailleurs, elle pourrait interférer avec le fonctionnement mitochondrial et favoriser la glycolyse anaérobie majorant la production physiologique de lactates [1, 3].

#### ACIDOSE LACTIQUE SOUS METFORMINE : UN RISQUE FAIBLE ET DIFFICILE A EVALUER

L'incidence de l'acidose métabolique attribuée à la metformine diffère selon les études. Une revue Cochrane de 374 essais cliniques et études de cohorte impliquant la metformine (70490 patients-années) ne révélait aucun cas

d'acidose lactique sous metformine. Cette revue ne permettait pas d'associer la metformine à un risque accru d'acidose lactique par rapport à d'autres traitements hypoglycémiants et permettait d'estimer l'incidence des acidoses lactiques sous metformine à moins de 4.3 cas pour 100 000 patients-années. Plus récemment, cette incidence a été réévaluée dans la vraie vie à 47 cas pour 100 000 patients-

années chez des patients traités par metformine et présentant des facteurs de risque d'acidose lactique [4].

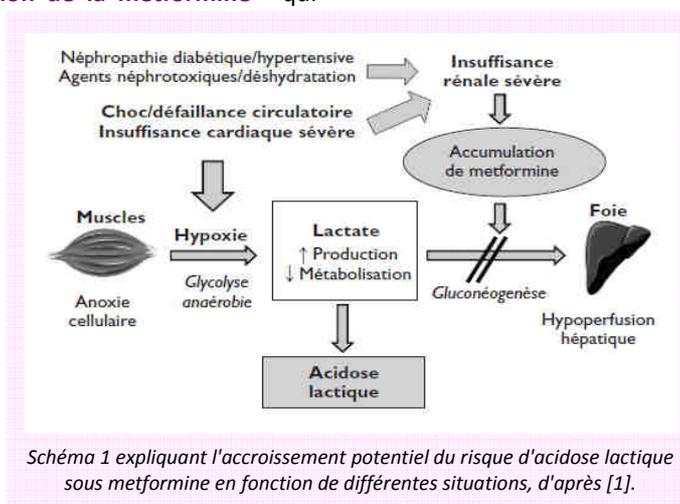


Schéma 1 expliquant l'accroissement potentiel du risque d'acidose lactique sous metformine en fonction de différentes situations, d'après [1].

## DES CAS RAPPORTÉS EN PHARMACOVIGILANCE – NON RESPECT DE CERTAINES PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS

En France, **entre 2005 et 2010**, le nombre de notifications de cas d'acidose lactique liés à la metformine est passé de **10 à 72 par an** (chiffres issus de la dernière analyse des cas rapportés à la pharmacovigilance française en juin 2012), ce qui correspond à une hausse des notifications après ajustement sur le nombre de prescriptions de metformine. Dans la majorité de ces cas les **patients étaient âgés** (68 % de plus de 65 ans et donc susceptibles de présenter une fonction rénale altérée), traités par **une posologie élevée de metformine** (posologie moyenne de 2600 mg/j et 44 % des patients recevant la posologie maximale de 3000 mg/j). L'analyse de cas mettait également en évidence une **IR aiguë chez la quasi-totalité des patients**. L'évolution vers le **décès** était observée **dans 20 % des cas**. Les facteurs déclenchants de l'IR aiguë étaient principalement un **épisode infectieux récent, un tableau digestif avec déshydratation ou une prise d'AINS**.

De nombreux cas continuent à être régulièrement notifiés aux CRPV, soulignant également le fait que les **interactions avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques (diurétiques notamment)** ne sont pas toujours connues (les monographies des spécialités de metformine ne semblant pas uniformes à ce sujet), de même que les précautions d'emploi (**surveillance rapprochée de la fonction rénale chez le sujet âgé**, notamment lors de la mise en place de certains traitements, **et adaptation de la posologie chez ces sujets selon la fonction rénale**).

### VERS UN ALLEGEMENT DES CONTRE-INDICATIONS ?

Malgré le bénéfice important qu'offre la metformine en comparaison aux autres médicaments antidiabétiques oraux, sa prescription est limitée par les nombreuses contre-indications liées à la possible survenue d'une acidose lactique. Or, le **risque théorique d'acidose lactique** sous metformine chez des **patients atteints d'IR chronique** ou encore souffrant **d'insuffisance cardiaque** ou de **maladie coronaire stables est largement controversé**.

Scheen et Paquot ont analysé, au travers des données disponibles (majoritairement des études observationnelles), la balance bénéfique/risque d'un traitement par metformine chez le patient diabétique cardiaque [1, 3]. Au vu des données analysées allant dans le sens d'un meilleur pronostic cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 traités par metformine en comparaison avec les autres agents hypoglycémisants, les auteurs concluaient que **l'insuffisance coronaire stable, un antécédent coronarien**

**aigu (sans défaillance circulatoire associée) et l'insuffisance cardiaque stabilisée ne devraient plus être considérées comme des contre-indications à l'utilisation de la metformine** [1, 3]. Depuis 2009, **les recommandations de pratique clinique de l'American Diabetes Association excluent l'insuffisance cardiaque stable des contre-indications** [2].

Plusieurs revues de la littérature (sur les études pharmacocinétiques / métaboliques, grandes séries de cas,

études rétrospectives, essais cliniques, méta-analyses) ont montré que, bien que la metformine soit éliminée par voie rénale, les concentrations plasmatiques en metformine restent généralement dans la fourchette des concentrations thérapeutiques et la **lactatémie n'est pas sensiblement augmentée lorsque la metformine est utilisée chez les patients atteints d'IR chronique légère à modérée** (taux de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 ml/min) [5-6]. Ceci a conduit le **NICE** (National Institute for Health and Clinical

Excellence), en Grande-Bretagne, à **maintenir la contre-indication en cas de clairance inférieure à 30 ml/min mais à lever la contre-indication en cas de clairance entre 30 et 60 ml/min**. Il recommande plus précisément de prescrire avec **prudence** et d'adapter la posologie en la réduisant de moitié en cas de **clairance entre 30 et 45 ml/min** [5]. La **HAS et l'ANSM** depuis septembre 2012 recommandent également de **réduire la posologie de la metformine de moitié** chez les patients dont la **clairance se situe entre 30 et 60 ml/min**, tout en renforçant la surveillance rénale.

L'enjeu actuel semble donc d'optimiser le rapport bénéfice/risque de la metformine en permettant sa prescription chez des patients insuffisants cardiaques ou rénaux chroniques stables. Néanmoins, la vigilance doit être accrue chez les patients présentant des facteurs de risque (médicaments influençant la fonction rénale, troubles digestifs transitoires à risque de déshydratation, dyspnée, fluctuations des valeurs de créatininémie, contexte d'infection aiguë ou de fortes chaleurs).

1. Scheen AJ and Paquot N. Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2013;9:1527-1533.
  2. Roussel R. Dossier thématique. Faut-il contre-indiquer les contre-indications de la metformine. *Correspondances en MHDN* 2012;16 74-79.
  3. Scheen AJ and Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit/risk balance in "at risk" patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metabol* 2013;3:179-190.
  4. Renda F et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;19:45-49.
  5. Inzucchi SE et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease. A systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-2675.
  6. Herrington WG et al. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol* 2008;40:411-417.
- Liens à consulter :
- <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine>
  - <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf>
  - [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics_diabete_type_2.pdf)

## Fièvres médicamenteuses, à propos de 2 cas

Le CRPV a récemment reçu 2 cas de fièvre médicamenteuse survenue chez des patients traités par un antibiotique (respectivement par Bactrim Forte® - sulfaméthoxazole-triméthoprime – et par Tazocilline® pipéracilline-tazobactam).

Le premier cas concerne une femme de 48 ans chez qui un traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime en prophylaxie d'une pneumocystose est introduit à raison d'une prise d'un comprimé 3 fois/semaine. La patiente est hospitalisée un peu plus de 3 semaines plus tard devant une fièvre persistante entre 38,8°C et 40,2°C (à noter dans cet intervalle, une hyperleucocytose à 10 G/L, normalisée à son entrée à l'hôpital). Les sérologies virales, les recherches parasitologiques, le scanner, l'échographie cardiaque, l'examen ophtalmologique sont normaux mais l'ECBU est positif à lactobacillus. Un traitement par Rocéphine® (ceftriaxone) et Oflozet® (ofloxacine) est introduit (respectivement pour 21 et 14 jours) alors que le Bactrim Forte® est suspendu, ce qui permet en moins de 24 h la défervescence thermique et l'amélioration de l'état général de la patiente puis son retour à domicile. Trois jours après la fin du traitement par Rocéphine®, le Bactrim Forte® est réintroduit et le soir même une fièvre réapparaît. La patiente est hospitalisée dès le lendemain. Les mêmes examens et analyses que ceux réalisés lors de l'hospitalisation précédente sont cette fois-ci tous négatifs. Les cliniciens suspectent donc le sulfaméthoxazole-triméthoprime dans l'apparition et la récurrence de la fièvre et décident d'arrêter ce traitement. A distance de l'arrêt du Bactrim Forte®, la patiente ne représentera par la suite aucun épisode fébrile.

Le second patient âgé de 45 ans présente, 9 jours après introduction d'un traitement par pipéracilline-tazobactam (3 injections/j en IV) pour une infection à porte d'entrée urinaire, une fièvre associée à une élévation de la CRP (jusqu'à 42 mg/l), sans hyperleucocytose. L'ECBU et l'hémoculture sont négatifs. Seul l'arrêt de la pipéracilline-tazobactam 3 jours plus tard permet d'atteindre l'apyrexie en moins de 24 heures.

Ces deux observations nous ont permis de faire un point sur les fièvres médicamenteuses (FM), effet indésirable (EI) sans doute mal connu et sous-diagnostiqué mais probablement fréquent.

### DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

La FM est définie par la présence d'une **fièvre coïncidant temporellement avec l'administration d'un médicament et disparaissant à son arrêt**, en dehors de toute autre cause ou condition sous-jacente pouvant expliquer cette fièvre.

La FM représenterait aux Etats-Unis entre **3 et 5 % des hospitalisations en lien avec un EI médicamenteux** et correspondait à **0,05 % des EI médicamenteux déclarés au système de pharmacovigilance français entre 1986 et 2007** [7]. Ces chiffres sont très certainement inférieurs à l'incidence réelle des FM du fait d'un **sous-diagnostic et d'une sous-déclaration, le diagnostic étant difficile car posé a posteriori**. La FM peut être observée au cours d'une hospitalisation comme lors du bilan d'une fièvre au long cours.

### MEDICAMENTS IMPLIQUES DANS LA SURVENUE DE FM

En 2014, Vodovar et al publiaient une liste non exhaustive de ces médicaments, établie à partir d'une revue de la littérature (tableau 1) [7]. Une FM peut être causée par un médicament spécifique ou par une classe médicamenteuse. La liste des molécules les plus fréquemment impliquées dans la survenue d'une FM est plus restreinte et inclut les **anti-infectieux à usage systémique, les anticonvulsivants, les anti-arythmiques et autres médicaments de la sphère cardiovasculaire**.

Les **antibiotiques** (dont l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime) sont les plus souvent rapportés comme pourvoyeurs de FM, et plus particulièrement la classe des

**bêta-lactamines** (et notamment la **pipéracilline seule ou associée à un inhibiteur de bêta-lactamase**). La **surreprésentation des antibiotiques** peut être due à leur **large prescription** et une probable **sur-déclaration** compte tenu du fait qu'ils soient **utilisés dans la plupart des cas pour traiter une pathologie elle-même responsable d'une fièvre**.

Le **diagnostic de FM est particulièrement difficile** dans le cas des **traitements de type immunosuppresseur** puisque l'immunodépression induite fait craindre en 1<sup>er</sup> lieu une infection virale ou bactérienne [7-8].

### PRESENTATION DE LA FM CRITERES DIAGNOSTIQUES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Les **critères diagnostiques** de la FM sont désormais **consensuels** (tableau 2).

La **présentation clinique** de la FM n'est **pas spécifique**. Elle peut se présenter sous forme de **fièvre continue, rémittente, intermittente ou encore, sous forme hectique** (combinaison d'une fièvre intermittente et rémittente). La FM, souvent **élevée (entre 38°9C et 40°C)**, est cependant **bien tolérée** [7-8].

Temporellement, la FM apparaît en général **dans les 7-10 jours suivant l'introduction du médicament en cause**, comme les anti-infectieux. Cet **intervalle** est cependant **très variable** d'un médicament à l'autre et d'une classe médicamenteuse à l'autre, **pouvant aller de quelques heures** (par exemple, délai médian à 12 heures pour les antinéoplasiques) **à plus d'un mois** (par exemple, délai

moyen de 44 jours pour les médicaments de la sphère cardiovasculaire). **A l'arrêt du traitement incriminé, la FM disparaît rapidement (médiane d'un jour)** ce qui permet de confirmer le diagnostic [8].

La FM est **le plus souvent nue**, mais peut s'accompagner de signes généraux aspécifiques (**myalgies, céphalées ou encore frissons**). Sur le plan biologique, une **hyperleucocytose**, une **éosinophilie** sanguine, une

**augmentation des transaminases** (toujours inférieure à 2 fois la normale), de la **vitesse de sédimentation ou de la CRP** ont été notées, mais sont **inconstantes** pour une même molécule donnée [7-8].

Les **diagnostics différentiels** sont peu nombreux et incluent le **syndrome malin des neuroleptiques**, la **maladie sérique**, le **syndrome sérotoninergique**, l'**hyperthermie maligne** et les **syndromes de sevrage aux psychotropes** [7].

Molécules actuellement reconnues à l'origine de fièvre médicamenteuse.	
Classification anatomique, thérapeutique et chimique	Médicaments à l'origine d'une fièvre médicamenteuse
Système digestif et métabolisme	Cimétidine, métoclopramide, phosphate de calcium, sulfasalazine
Sang et organes hématopoïétiques	Acénocoumarol, acide folique, albumine, daltéparine sodique, darbépoétine alfa, énoxaparine sodique, étamsylate, fumarate ferreux, gélatine fluide modifiée, héparine sodique, streptokinase, fluindione
Système cardiovasculaire	Aténolol, bisoprolol, captopril, clofibrate, clonidine, dobutamine, diltiazem, fénofibrate, furosémide, hydrochlorothiazide, méthylidopa, oxprénolol, procainamide, quinidine, triamtérène
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	Cyprotérone, lynestrénol, médrogestone, misoprostol, nomégestrol, ritodrine
Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	Hydrocortisone, propylthiouracile, thyroxine
Agents anti-infectieux à usage systémique	Pénicillines : amoxicilline, amoxicilline + inhibiteur des bêta-lactamases, bacampicilline, carbénicilline, cloxacilline, mezlocilline, oxacilline, pénicilline, pipéracilline, pipéracilline + inhibiteur des bêta-lactamases, ticarcilline Céphalosporines : céfalogtine, céfazoline, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, céfalexine Aminoglycosides : amikacine, tobramycine Glycopeptides : vancomycine, teicoplanine Fluoroquinolones : ciprofloxacine, énoxacin, lévofloxacine, ofloxacine, pefloxacine Antituberculeux : éthambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine, streptomycine Autres antibactériens : cotrimoxazole, érythromycine, métronidazole, minocycline, nitrofurantoïne, pristinamycine, roxithromycine, tétracycline Autres antimicrobiens : abacavir, acyclovir, amphotéricine B, flucytosine, immunoglobulines polyvalentes humaines, vaccins
Agents antinéoplasiques et immuno-modulateurs	6-mercaptopurine, adalimumab, sérum antilymphocytaire (de cheval), azathioprine, bléomycine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cytarabine, cytosine arabinoside, daunorubicine, doxorubicine, évérolimus, hydroxycarbamide, interféron-alpha-2a, L-asparaginase, micophénolate mofétil, méthotrexate, molgramostim, oxaliplatine, procarbazine, rituximab, sirolimus, streptozocine, thalidomide, triptoréline, vincristine
Système musculo-squelettique	Allopurinol, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, acide pamidronique, phénylbutazone, tomlétine, urate oxydase
Système nerveux	Carbamazépine, chlorpromazine, clomipramine, doxépine, fipéride, fluoxétine, halopéridol, imipramine, lorazépam, métapramine, miansérine, nomifensine, périciazine, phénobarbital, phénytoïne, clorazépatate dipotassique, sulpiride, acide valproïque, venlafaxine, viloxazine, zuclopenthixol
Produits antiparasitaires et insecticides	Pipérazine, primaquine, quinine, mébendazole
Système respiratoire	Théophylline
Divers	Édétates, mesna (2-mercapto-éthane sulfonate de sodium), potassium iodide
Non classés – stupéfiants	3,4-méthylène-dioxyméthamphétamine, acide lysergique, amphétamine

Tableau 1 : molécules reconnues à l'origine de fièvre médicamenteuse, d'après [7].

## PHYSIOPATHOLOGIE DES FM

La physiopathologie de la FM n'est pas univoque et plusieurs mécanismes ont été identifiés [7-8].

➤ Certains médicaments peuvent **altérer les systèmes de thermorégulation** en interférant avec la régulation centrale ou périphérique de la température centrale. Les médicaments **anticholinergiques** (comme les anti-histaminiques, les **antidépresseurs tricycliques**, les phénotiazines, ...) s'opposent à la déperdition de chaleur en inhibant la sudation. Les traitements **progestatifs** peuvent être responsables de fièvre en augmentant la production du dérivé 5-β-tétahydrogéné qui pourrait avoir un effet direct sur les centres hypothalamiques.

➤ **L'activité pharmacologique directe** de la molécule peut expliquer l'apparition d'une FM, comme l'**amphotéricine B** et la **bléomycine** qui peuvent provoquer des FM du fait d'une sécrétion d'interleukine par les granulocytes.

➤ Il ne peut être exclu que des **mécanismes génétiques** puissent être en cause en **modifiant la**

**pharmacocinétique ou la pharmacodynamie d'une molécule** et rendant le patient vulnérable à une FM.

➤ En dehors des mécanismes sus-cités, le mécanisme le plus fréquemment mis en avant est celui d'une **hypersensibilité** (et sans doute préférentiellement à médiation humorale) **aux médicaments incriminés**. Ce mécanisme est suggéré par une administration préalable du médicament qui a pu être retrouvée. Dans le cas d'une **ré-administration d'une molécule après un épisode initial** de FM, le délai de **réapparition** de la fièvre peut être raccourci à **quelques heures**. Ce mécanisme est attribué aux **antibiotiques, aux anticonvulsivants (phénytoïne et carbamazépine)** ou encore à l'**allopurinol** par exemple. A noter que des explorations allergologiques ont été réalisées notamment dans le cadre d'une réaction de FM à la pipéracilline-tazobactam : les prick-tests et IDR étaient restés négatifs et la réintroduction orale de la spécialité incriminée à doses croissantes a été positive 6 heures après.

- ✦ Température orale ou rectale > 38°C,
- ✦ Absence de toute autre cause pouvant expliquer la fièvre, comme une infection, après examen physique et bilan biologique et microbiologique minimal,
- ✦ Absence de condition sous-jacente pouvant causer une fièvre par elle-même comme une néoplasie ou une maladie inflammatoire,
- ✦ Absence de signe cutané,
- ✦ Coïncidence temporelle entre administration du médicament et survenue de la fièvre,
- ✦ Disparition de la fièvre dans les 72h suivant l'arrêt du médicament en l'absence de toute autre intervention (antibiothérapie),
- ✦ Absence de récurrence dans les 72h suivant l'apyrexie,
- ✦ Exclusion des diagnostics différentiels de fièvre associée à un effet indésirable médicamenteux (syndrome malin des neuroleptiques, maladie sérique, syndrome sérotoninergiques, hyperthermie maligne).

Tableau 2: critères diagnostiques de la FM, d'après [7].

### GRAVITE PRONOSTIC DES FM CONDUITE A TENIR

Dans **25% des cas**, la survenue d'une FM entraîne une **hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation**.

Le **pronostic** d'une FM est **généralement favorable**. Dans une étude descriptive de cohorte publiée en 2012, aucun cas de décès directement attribuable à une FM n'était retrouvé. Environ 97 % des patients guérissaient sans séquelles. Dans cette même étude, chez **38 % des patients**, le médicament à l'origine de la FM était **réintroduit avec réapparition systématique de la FM sans aggravation par rapport à l'épisode initial** [9]. Toutefois, si une réintroduction est envisagée, celle-ci devrait se faire dans un contexte hospitalier. **Certains auteurs ont proposé** le recours à une **prémédication (corticoïdes, antihistaminiques, AINS)** dans les cas où le traitement incriminé dans la survenue d'une FM est indispensable au patient en l'absence d'alternative thérapeutique.

Vodovar et al ont proposé en 2014, une démarche diagnostique à suivre en cas de suspicion de FM (figure 1) [7].

**L'arrêt du médicament incriminé** doit s'inscrire dans une **démarche d'évaluation du bénéfice/risque pour le patient**. Le **mécanisme retenu dans la FM est déterminant** : par exemple, si la FM est secondaire à l'activité directe d'une chimiothérapie sur des cellules cancéreuses libérant des cytokines inflammatoires, la poursuite de ce traitement ne semble pas contre-indiquée car la destruction des cellules cancéreuses est l'effet recherché ; si la FM s'inscrit dans un mécanisme d'hypersensibilité, la FM peut être le prodrome de manifestations d'hypersensibilité potentiellement plus graves.

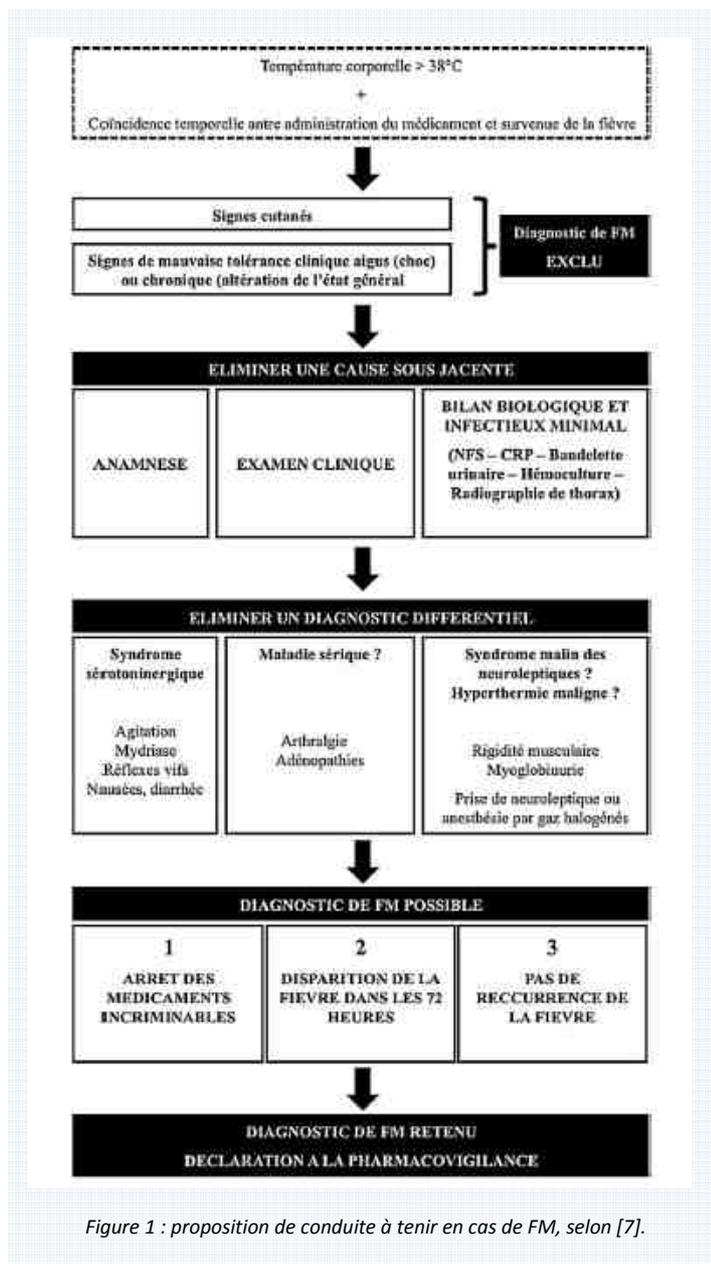


Figure 1 : proposition de conduite à tenir en cas de FM, selon [7].

7. Vodovar D et al. Fièvre médicamenteuse : un diagnostic à ne pas oublier. *Rev Med Int* 2014 ;35:183-186.

8. Patel A et al. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010;30:57-69.

9. Vodovar D et al. Drug fever. A descriptive cohort study from the french national pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2012;35 759-767.

## Risque de diabète de type II chez les patients traités par statine en prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire : Mise au point des données de la littérature.

Les statines sont des médicaments largement prescrits en prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire. Selon Swerdlow et al. [10] entre 2005 et 2008, 25% des personnes de plus de 45 ans aux Etats Unis prenaient des statines, soit près de 30 millions de personnes.

### CONTEXTE

A partir de 2009, **plusieurs méta-analyses** [10, 14, 15, 17] ont montré un **sur-risque de développer un diabète de type II** chez les personnes prenant des **statines**. En 2012, les agences américaine (FDA) [11] et européenne (EMA) du médicament avaient alors initié une **actualisation des résumés des caractéristiques des produits (RCP) et des notices** des médicaments contenant une statine pour y ajouter cette mention. En décembre 2014, un point d'information a été réalisé par l'ANSM sur le sujet, au regard de récentes méta-analyses [12].

### DONNEES DES META-ANALYSES

Une des premières méta-analyses sur ce sujet ne trouvait **pas d'association significative entre la survenue d'un diabète et la prise d'une statine** avec un risque relatif estimé à 1,06, IC 95% [0,93-1,25] [13]. Dans cette méta-analyse, 6 essais cliniques randomisés comparant une statine versus placebo avaient été retenus (57 593 patients). Cependant, un essai (WOSCOPS) montrait un rôle protecteur des statines sur le diabète mais utilisait des critères diagnostiques de diabète non consensuels tels que l'augmentation de la glycémie de 2 mmol/L. Considérant qu'il pouvait biaiser le résultat final, les auteurs avaient réalisé une analyse sans intégrer l'essai WOSCOPS : l'association devenait alors significative avec un sur-risque à 1,13, IC95% [1,03-1,23].

Les **autres méta-analyses montraient un sur-risque** similaire à ce dernier résultat : Sattar et al. [14] et Mills et al. [15] ont identifié un **sur-risque à 1,09, IC95% [1,02-1,17]** sur des échantillons de patients différents (respectivement 91 140 et 170 255 patients exposés) et **Swerdlow et al [10] ont estimé à 1,12, IC95% [1,06-1,18]** le sur-risque de diabète parmi 223 463 patients exposés. A noter que pour la plupart des études incluses dans les méta-analyses, le **nombre de sujets était important** (>1000 patients/essai dans la méta-analyse de Sattar et al. [14]), ce qui **favorise la détection d'une association significative aussi minime soit-elle** (avec un intervalle de confiance serré), d'où la question de la pertinence clinique de ce résultat.

Outre un effet de classe des statines sur la survenue de diabète, l'étude de Preiss et al. suggère un **effet dose-dépendant significatif** : en moyenne, 18,9 cas de diabète pour 1000 personnes-années ont été observés dans le **groupe statine à fortes doses** (atorvastatine 80 mg/j et simvastatine 80 mg/j) versus 16,9 cas de diabète pour 1000 personnes-années dans le **groupe statine à posologie modérée à faible** (pravastatine 40mg/j, simvastatine 40 mg/j et simvastatine 20mg/j) soit un **sur-risque estimé à 1,12 IC95% (1,04-1,12)** [16].

### BENEFICE DES STATINES SUR LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Cependant, **la diminution de la mortalité toutes causes et par évènements cardio-vasculaires grâce aux statines reste indéniable**. Mills et al. ont montré une **diminution de 10% de la mortalité toutes causes chez les patients prenant des statines** (RR à 0,90 IC95% [0,86-0,94]) et de **20% pour la mortalité cardiovasculaire** (RR à 0,80 IC95% [0,74-0,87]) [15].

La Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration rapporte dans leur étude publiée début 2015 que les **statines diminuaient le risque d'évènements cardiovasculaires que l'on soit en prévention primaire ou secondaire et sans différence significative chez les femmes et chez les hommes à risque cardiovasculaire équivalent** [18].

### QUELLES LIMITES AUX RESULTATS DES META-ANALYSES ?

La plupart des méta-analyses sont **peu précises quant aux indications des statines et notamment en prévention primaire ou secondaire**. Par ailleurs, Culver et al., utilisant la **cohorte WHI des femmes ménopausées de plus de 50 ans** ont montré un **sur-risque** de développer un diabète sous statine à 1,48 IC95% [1,38-1,59], **supérieur** à celui des précédentes méta-analyses incluant des **hommes et des femmes de plus de 18 ans**. Ce risque était similaire chez les patientes ayant ou non présenté un évènement cardio-vasculaire. Les résultats de cette cohorte doivent être pondérés dans la mesure où l'inclusion des nouveaux cas de diabète s'effectuait sur questionnaires aux patientes, pouvant ainsi induire un biais de classement [17].

### PLAUSIBILITE PHARMACOLOGIQUE

Du point de vue pharmacologique, la survenue d'un diabète sous statine peut être expliquée par différentes hypothèses [13] :

- les statines **diminueraient la maturation des adipocytes porteurs des récepteurs GLUT4 et GLUT1** permettant à l'insuline de pénétrer dans les cellules et seraient ainsi responsables d'une **insulino-résistance**. In vitro, il a été aussi observé que les cellules bêta du pancréas, mises au contact de statines, produisent moins d'insuline.
- Une autre hypothèse impliquerait **l'HMG coenzyme A réductase (HMGCoAR)**, par un mécanisme physiopathologique encore mal connu [10].

Au total, bien que plusieurs méta-analyses réalisées à partir des essais randomisés de grande envergure mettent en évidence un sur-risque modéré de développer un diabète sous statine, les Autorités de santé ont conclu que ces résultats ne sont pas de nature à remettre en question le rapport Bénéfice/Risque des statines qui reste positif dans la prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire.

10. Swerdlow DI. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015 24;385:351-61

11. FDA. Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. Accessed March 17, 2015.

12. ANSM. Statines et risque de diabète : le rapport bénéfice/risque reste toujours positif - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Statines-et-risque-de-diabete-le-rapport-benefice-risque-reste-toujours-positif-Point-d-Information>. Accessed March 17, 2015.

13. Rajpathak SN et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924-9

14. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 27;375:735-42.

15. Mills EJ et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109-24.

16. Preiss D et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.

17. Culver AL1 et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012 ;172:144-52.

18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;6736 :61368-4.

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

**Déclaration possible sur  
INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

OU

Centre Régional de Pharmacovigilance,  
Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26  
Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)

**Directeur de la publication** : Monsieur André FRITZ, Directeur Général du CHU Rennes

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Elsa CATTELAINE, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCAILTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé des Côtes d'Armor et d'Ille-et-Vilaine. ISSN-Dépôt légal : mars 2015.

Remerciements : Virginie de Lauzun (interne Santé Publique)