

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Octobre 2011
Volume 38
Numéro 10

Usage rationnel des antibiotiques
dans les infections aiguës des voies
respiratoires en première ligne:
mise à jour

> **p.82**

Prevenar13® pour la vaccination
systématique des nourrissons et
des enfants contre les infections à
pneumocoque

> **p.86**

Bon à savoir

- Efficacité du traitement
médicamenteux de la maladie
d'Alzheimer et révision des
conditions de remboursement

> **P 88**

- Dabigatran: désormais aussi
indiqué pour la prévention
thrombo-embolique dans la
fibrillation auriculaire

> **p 89**

Informations récentes
août-septembre 2011

> **p. 89**

Pharmacovigilance: signaux
d'ostéonécrose de la mâchoire avec
le bévacizumab et le sunitinib

> **p. 90**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme chaque année, le numéro d'octobre des Folia fait le point sur l'usage des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne. Il n'est pas toujours facile d'interpréter la littérature scientifique à ce sujet et d'évaluer son application dans la situation belge. Des différences dans les profils de résistance, mais aussi des différences culturelles font qu'il est souvent nécessaire de préciser les résultats des études et d'adapter les recommandations en fonction des conditions locales. Une évaluation des données de l'année dernière conduit à la conclusion que les recommandations concernant la prise en charge des infections des voies respiratoires aiguës en première ligne ne doivent pas être modifiées.

Les diurétiques ont encore toujours une place importante dans la prise en charge de l'hypertension. La seule préparation à base d'un diurétique (de type) thiazidique recommandée dans cette indication est la chlortalidone (Hygroton®) mais son dosage à 50 mg est vraisemblablement trop élevé. Par ailleurs, cette préparation est temporairement indisponible. Il est regrettable qu'il ne soit pas possible d'avoir à disposition un diurétique (de type) thiazidique à dosage approprié pour le traitement de l'hypertension.

Il y a du nouveau dans la vaccination antipneumococcique offerte aux nourrissons et aux enfants par la Communauté flamande et la Communauté française. Cette modification est l'occasion d'évaluer la vaccination antipneumococcique. Il apparaît qu'il est difficile d'évaluer au préalable l'impact d'un vaccin, et il est nécessaire d'évaluer régulièrement et de manière aussi objective que possible cet impact de façon à adapter régulièrement le choix des vaccins.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements d'adresse postale se font automatiquement
par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), E. Delmée, P. De Paepe (Université Gent),
N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,
T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele
(Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge),
K. Vantieghem.

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

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS AIGUES DES VOIES RESPIRATOIRES EN PREMIERE LIGNE: MISE A JOUR

- Dans l'otite moyenne aiguë (OMA), les données récentes sur l'usage des antibiotiques ne modifient pas les recommandations de BAPCOG: dans le groupe restreint d'enfants chez lesquels des antibiotiques sont indiqués, un traitement par amoxicilline pendant 5 à 7 jours constitue le premier choix. L'association amoxicilline + acide clavulanique peut être envisagée lorsqu'aucune amélioration n'est observée avec l'amoxicilline seule dans les 3 jours.
- Dans la pharyngite, suite au retrait du marché du Rixapen® (clomécocilline), la phénoxyméthylpénicilline (synonyme pénicilline V) est le premier choix lorsqu'une antibiothérapie se justifie.
- En cas de refroidissement banal, une antibiothérapie n'est pas justifiée. L'efficacité et l'innocuité d'un traitement à base de plantes (*Pelargonium sidoides*, *Echinacea*) ne sont pas suffisamment prouvées. Le zinc peut réduire la durée et la sévérité des symptômes mais les études sont trop hétérogènes pour formuler une recommandation.
- Dans la pneumonie acquise en communauté, une antibiothérapie doit toujours être instaurée d'emblée. Il ressort d'une étude que l'ajout de glucocorticoïdes réduit la durée d'hospitalisation, mais ceci doit être confirmé par des études supplémentaires.

L'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne a fait l'objet d'un numéro thématique dans les Folia d'octobre 2004 et est depuis lors, mis à jour chaque année. Le présent article apporte quelques données supplémentaires; ces dernières ne modifient pas les recommandations de base publiées jusque'ici.

Otite moyenne aiguë

- Une revue Cochrane a été publiée en 2010 au sujet de la durée du traitement antibiotique dans l'otite moyenne aiguë (OMA) chez l'enfant. Il en ressort qu'un traitement de 7 jours ou plus est associé à un moindre risque d'échecs thérapeutiques qu'un traitement de moins de 7 jours (l'échec thérapeutique était défini par l'absence de guérison clinique ou une re-

chute ou récurrence de l'OMA dans le mois suivant l'initiation de l'antibiothérapie). Il y avait 18% d'échecs avec le traitement de plus longue durée versus 21% avec le traitement de courte durée. Le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux était toutefois nettement moindre en cas de traitement de courte durée. En outre, cette revue Cochrane n'a inclus qu'une seule étude avec l'amoxicilline, l'antibiotique de premier choix, dans laquelle aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre un traitement de courte durée (3 jours) et un traitement de plus longue durée (10 jours). [*Cochrane Database Syst Rev* 2010, issue 9 (doi:10.1002/14651858.CD001095.pub2)]

- Deux études randomisées contrôlées ont évalué l'efficacité d'un traitement par amoxicilline + acide clavulanique par rap-

port à un placebo, chez des jeunes enfants présentant une OMA diagnostiquée par otoscopie.

- La première étude menée aux Etats-Unis chez des enfants âgés de 6 à 23 mois a révélé un bénéfice tout juste statistiquement significatif de l'association amoxicilline + acide clavulanique (90 mg/kg/jour d'amoxicilline en 2 prises pendant 10 jours) en termes d'amélioration des symptômes et d'évolution du tableau à l'examen otoscopique [*N Engl J Med* 2011; 364:105-15 (doi:10.1056/NEJMoa0912254)].
- La deuxième étude, menée en Finlande chez des enfants âgés de 6 à 35 mois, révèle une diminution statistiquement significative du nombre d'échecs thérapeutiques (définis comme l'absence d'amélioration générale ou l'aggravation de l'état de l'enfant) dans le groupe traité par amoxicilline + acide clavulanique (40 mg d'amoxicilline/kg/jour en 2 prises pendant 7 jours). Il y avait 18,6 % d'échecs dans le groupe traité par antibiotiques versus 44,9 % dans le groupe placebo [*N Engl J Med* 2011; 364:116-26 (doi :10.1056/NEJMoa1007174)].

Le choix de l'antibiotique (amoxicilline + acide clavulanique) dans ces études n'est pas motivé par les auteurs. L'ajout d'acide clavulanique à l'amoxicilline ne protège pas davantage contre le pneumocoque, germe potentiellement le plus dangereux dans l'OMA. De plus, en raison des différences dans les profils de résistance des germes, les résultats de ces études américaine et finlandaise ne sont pas extrapolables à la situation belge. Par ailleurs, les effets à long terme n'ont pas été évalués, en particulier la fréquence des récurrences d'OMA après l'arrêt de l'antibiotique.

Ces données récentes ne modifient pas les recommandations de BAPCOC: dans le groupe restreint d'enfants chez lesquels des antibiotiques sont indiqués, l'amoxicilline (75 à 100 mg/kg/jour) pendant 5 à 7 jours est le premier choix; l'association amoxicilline + acide clavulanique doit être réservée aux cas où aucune amélioration avec l'amoxicilline seule n'est observée dans les 3 jours [voir Folia d'octobre 2009].

Pharyngite

Lorsqu'une antibiothérapie se justifie dans la pharyngite aiguë, c.-à-d. dans les cas sévères (état général très altéré) ou chez les patients à risque (par ex. antécédents de rhumatisme articulaire aigu, dépression immunitaire, valvulopathie), la clométocilline (Rixapen®) est un des médicaments de premier choix. La clométocilline a toutefois été retirée du marché en mai 2011, apparemment pour des raisons commerciales [voir Folia de juillet 2011]. La pénicilline V (synonyme phénoxyméthylpénicilline) est une alternative mais il faut veiller à respecter les modalités d'administration: chez l'adulte, 3.000.000 UI par jour en 3 prises et chez l'enfant 50.000 UI/kg/jour en 3 ou 4 prises, de préférence en dehors des repas [voir Répertoire Commenté des Médicaments]. La phénoxyméthylpénicilline est disponible sous forme de comprimés (Péni-Oral®) mais peut également être prescrite sous forme de sirop [voir le Formulaire Thérapeutique Magistral via www.fagg-afmips.be/fr/humain/medicaments/medicaments/distribution ou le Répertoire Commenté des Médicaments pour la formule complète]. En cas d'indisponibilité de la pénicilline V ou en cas d'allergie (non IgE médiée) à la pénicilline, une céphalosporine

du premier groupe peut être envisagée; en cas d'allergie IgE médiée, un néomacrolide peut être envisagé.

Refroidissement banal

Un refroidissement banal est une affection virale sans gravité dans laquelle les antibiotiques n'ont pas de place. Selon la *Food and Drug Administration* américaine, bon nombre de médicaments proposés contre le refroidissement banal (préparations à base d'antitussifs, antihistaminiques, vasoconstricteurs et expectorants) ne se justifient pas non plus, en particulier chez les enfants de moins de 2 ans [voir Folia de mars 2008]. Les antitussifs sont par ailleurs contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans et sont à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.

- Des médicaments à base de plantes sont souvent utilisés dans le refroidissement banal. Deux spécialités à base de plantes sont disponibles par voie orale: le Kaloban® (*Pelargonium sidoides*, extrait sec) et l'Echinacin® (*Echinacea purpurea*, suc). Pour aucune de ces spécialités, l'efficacité et l'innocuité n'ont été suffisamment prouvées [voir Folia d'octobre 2007, d'octobre 2010 et d'avril 2011].

Les données concernant l'efficacité de l'Echinacea sont contradictoires et difficilement interprétables [voir Folia d'octobre 2007]. Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, menée auprès de 719 patients présentant un refroidissement banal, un bénéfice non significatif a été constaté avec l'Echinacea (racine séchée, 10,2 g le premier jour puis 5,1 g p.j. pendant 4 jours) sur la sévérité et la durée du refroidissement. Il existe de nombreuses préparations d'Echinacea de composition variable

(préparées à partir de différentes parties de la plante et selon diverses méthodes d'extraction). La préparation à base de racine d'Echinacea, utilisée dans l'étude précitée, ne correspond pas à celle commercialisée en Belgique. Cette étude n'apporte donc aucun argument supplémentaire en faveur d'un traitement par l'Echinacea dans le refroidissement banal. [*Ann Intern Med.* 2010, 153:769-777 (doi: 10.1059/0003-4819-153-12-201012010-0003)]

- Des préparations à base de zinc sont également proposées dans le refroidissement banal. Il ressort d'une revue Cochrane que, chez des patients par ailleurs en bonne santé, le zinc peut réduire la durée et la sévérité des symptômes du refroidissement banal lorsqu'il est administré dans les 24 heures suivant l'apparition des premiers symptômes [*Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2 (doi: 10.1002/14651858.CD001364.pub3)]. Utilisé à titre préventif pendant au moins 5 mois, le zinc diminue l'incidence du refroidissement banal, l'absentéisme scolaire et la prescription d'antibiotiques chez les enfants présentant un refroidissement banal. Il faut cependant tenir compte du risque d'effets indésirables, surtout avec les comprimés de zinc qui peuvent occasionner des nausées et un mauvais goût. Par ailleurs, vu l'hétérogénéité des études, les auteurs de la revue Cochrane estiment qu'il n'est pas possible de formuler une recommandation.

Pneumonie acquise en communauté

Il est bien établi qu'un traitement antibiotique doit être instauré d'emblée et systématiquement en cas de pneumonie acquise en communauté (CAP) [voir Folia d'octobre 2010 pour le choix de l'anti-

biotique]. La question de savoir dans quelle mesure l'ajout de glucocorticoïdes peut influencer l'évolution de la maladie a été examinée dans une étude récente randomisée contrôlée par placebo, réalisée chez 304 patients non immunodéprimés, atteints d'une CAP et ne nécessitant pas une prise en charge aux soins intensifs. L'administration de dexaméthasone (5 mg p.j. en intraveineux pendant 4 jours à partir de l'admission) a permis de réduire la durée de l'hospitalisation de 13% ($p=0,048$) mais aucun effet n'a été observé sur les critères d'évaluation secondaires, à savoir la mortalité, le nombre d'admissions aux soins intensifs, les complications pulmonaires ou le nombre de réadmissions à l'hôpital dans les 30 jours [*The Lancet* 2011;377:2023-30 (doi:10.1016/S0140-6736(11)60607-7)]. Ce bénéfice doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables liés aux glucocorticoïdes tels que l'apparition d'une hyperglycémie, d'une hypertension et d'une surinfection. Cette étude a par ailleurs fait l'objet de plusieurs critiques relatives à la méthodologie et à l'analyse des résultats [*The Lancet* 2011;378 :979-81 (doi:10.1016/S0140-6736(11)61440-2 et 61439-6)].

Les données actuellement disponibles ne sont pas assez claires pour déterminer la balance bénéfices-risques des glucocorticoïdes dans cette indication.

Grippe saisonnière

Pour la prévention et le traitement de l'influenza, nous renvoyons aux Folia de février 2010 (inhibiteurs de la neuraminidase) et d'août 2011 (vaccination).

Nous rappelons que la place des inhibiteurs de la neuraminidase dans le cadre

de la grippe saisonnière est limitée. L'effet préventif n'a été démontré qu'en cas d'exposition à l'influenza confirmée par des examens de laboratoires. Ils n'ont un effet sur les symptômes de la grippe que s'ils sont pris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes; un effet préventif des complications de l'influenza n'a pas été suffisamment prouvé.

Exacerbation de la BPCO

La prise en charge des exacerbations de BPCO dans la pratique ambulatoire a fait l'objet d'un article dans les Folia d'octobre 2010. On s'intéresse depuis longtemps à l'utilité éventuelle d'un traitement antibiotique en prévention des exacerbations. Une étude randomisée contrôlée par placebo, parue récemment, a évalué l'efficacité de l'azithromycine (250 mg p.j. pendant un an) en prévention des exacerbations de la BPCO. Les résultats montrent une diminution statistiquement significative de la fréquence des exacerbations dans le groupe traité (1,48 exacerbations par année-patient versus 1,83 exacerbations par année-patient). La qualité de vie était également améliorée par le traitement, mais cet effet n'était pas cliniquement significatif. L'interprétation de ces résultats doit être nuancée vu les effets indésirables auditifs constatés dans cette étude, l'incertitude quant à un effet prolongé au-delà d'un an et le risque important d'émergence de résistance. Notons également que ces résultats, obtenus aux Etats-Unis, ne peuvent être extrapolés à la situation belge où le profil de résistance des germes est différent. [*N Engl J Med* 2011;365:689-98 (doi: 10.1056/NEJ-Moa1104623)]

PREVENAR 13® POUR LA VACCINATION SYSTEMATIQUE DES NOURRISSONS ET DES ENFANTS CONTRE LES INFECTIONS A PNEUMOCOQUE

Pour la vaccination systématique des nourrissons et des enfants contre les infections à pneumocoque, on utilise depuis peu, en Communauté flamande et en Communauté française, le vaccin à 13 valences (Prevenar 13®) à la place du vaccin à 7 valences (Prevenar®). Des données récentes révèlent que la vaccination systématique par le vaccin à 7 valences n'a pas un impact prononcé sur l'incidence globale des infections invasives et non invasives à pneumocoque. En optant pour le vaccin à 13 valences, on opte pour une protection contre des sérotypes supplémentaires qui constituent actuellement une cause importante d'infections invasives à pneumocoque chez les jeunes enfants en Belgique. En raison des incertitudes, entre autres en ce qui concerne l'évolution des sérotypes, le suivi de l'effet de la vaccination antipneumococcique garde toute son importance.

Les pneumocoques peuvent provoquer des infections non invasives (principalement l'otite moyenne et la pneumonie) qui sont fréquentes et évoluent de manière favorable dans la majorité des cas, et des infections invasives (principalement la méningite et la bactériémie) qui sont rares mais dont l'évolution peut être grave (p. ex. choc septique). Afin de prévenir les infections à pneumocoque chez les nourrissons et les enfants, des vaccins polysaccharidiques conjugués ont été développés. Depuis 2007, la Communauté flamande et la Communauté française mettaient à disposition un vaccin à 7 valences (Prevenar®) pour la vaccination systématique des nourrissons et des enfants. Depuis 2010, un vaccin à 10 valences (Synflorix®, voir Folia d'octobre 2010) et un vaccin à 13 valences (Prevenar 13®, voir Folia de janvier 2011) sont disponibles. Le vaccin à 7 valences a été abandonné depuis peu, et les Communautés proposent désormais le vaccin à 13 valences pour la vaccination systématique des nourrissons et des enfants. Le présent article discute de l'impact de la vaccination systématique avec le vaccin à 7 valences et des arguments justifiant le passage au vaccin à 13 valences. Il s'agit

ici d'une réflexion critique qui ne cherche en aucun cas à remettre en question l'utilité de la vaccination en général, mais qui tente à refléter aussi objectivement que possible l'impact des vaccins antipneumococciques. Comme le montre la discussion qui suit, de nombreux facteurs, qui ne sont pas (entièrement) connus à l'avance, peuvent avoir un impact sur l'effet final, l'effet ne répondant pas toujours aux attentes.

Impact du vaccin à 7 valences

Les études cliniques ayant été menées entre autres aux Etats-Unis dans le cadre de l'enregistrement du vaccin à 7 valences (Prevenar®) ont révélé que le vaccin conférait une protection évidente contre les infections invasives causées par les sérotypes vaccinaux, avec une diminution du nombre total d'infections invasives à pneumocoque; la protection contre les infections non invasives causées par les sérotypes vaccinaux était beaucoup moins prononcée. Il faut souligner qu'aux Etats-Unis, les sérotypes présents dans le vaccin à 7 valences correspondaient fortement aux sérotypes circulant là-bas à ce moment-là; en Europe, cette analogie était moins marquée.

Que sait-on aujourd'hui, après plusieurs années de vaccination systématique ?

Il ressort de données récentes (jusqu'à 2009), provenant aussi de Belgique, que l'impact de la vaccination systématique des nourrissons et des enfants sur l'incidence globale des infections à pneumocoque est plutôt faible. L'incidence des infections (invasives et non invasives) par les sérotypes vaccinaux a nettement diminué, mais cet effet est partiellement neutralisé par l'augmentation du nombre d'infections par des sérotypes ne se trouvant pas dans le vaccin ("remplacement de sérotypes").

Quelques détails concernant les infections invasives en Belgique (chiffres de 2009):

- chez les enfants âgés de moins de 2 ans, on observe globalement une diminution de l'incidence, mais on constate toutefois une augmentation des infections par des sérotypes ne se trouvant pas dans le vaccin à 7 valences (surtout 7F, 19A et 33F);
- chez les enfants entre 2 et 4 ans, on observe globalement une augmentation de l'incidence, due à une augmentation importante des infections par des sérotypes (surtout le sérotype 1) ne se trouvant pas dans le vaccin à 7 valences.

Ce remplacement de sérotypes ne s'explique pas simplement par la vaccination; en effet, le nombre d'infections à sérotype 1 et 19A avait déjà augmenté dans plusieurs pays, dont la Belgique, avant l'introduction du vaccin à 7 valences.

Rien n'indique jusqu'à présent, tant en Belgique qu'ailleurs en Europe, que la vaccination systématique ait induit une immunité de groupe (*herd immunity*, c.-à-d. qu'un taux élevé de vaccination diminue la circulation de la bactérie, protégeant ainsi également de manière indirecte les personnes non vaccinées).

Passage au vaccin à 13 valences

- La décision a été prise de passer au vaccin à 13 valences et non au vaccin à 10 valences. Ces deux vaccins confèrent une protection contre des sérotypes supplémentaires par rapport au vaccin à 7 valences, ce qui offre en théorie des avantages. Le vaccin à 13 valences contient également les sérotypes 1, 7F et 19A, qui constituent actuellement tous les trois une cause importante d'infections invasives chez les jeunes enfants en Belgique (voir plus haut). Le vaccin à 10 valences, comme le vaccin à 13 valences, contient également les sérotypes 1 et 7F, mais pas le sérotype 19A; les données suggérant que le vaccin à 10 valences conférerait une protection croisée contre le sérotype 19A, demandent à être confirmées.

- Ce qui paraît déjà clair à l'heure actuelle, c'est que le vaccin à 13 valences ne protégera pas contre toutes les infections invasives à pneumocoque. En Belgique (chiffres de 2009), environ 40 % des cas de méningite et de bactériémie chez des enfants et des adolescents âgés de moins de 16 ans (49 sur 119 cas dont le sérotype était connu) sont causés par des sérotypes non présents dans les vaccins antipneumococciques actuellement disponibles.

Références

- Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Vaccination chez l'enfant, vaccins antipneumococciques 7-, 10- et 13-valent. Sur www.health.belgium.be, terme de recherche: "Vaccins antipneumococciques", avis "CSS 8687" (avis du 6 octobre 2010).
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Rapport coût-efficacité des vaccins antipneumococciques conjugués 10-valent et 13-valent chez l'enfant. (KCE reports 155A). Sur http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3228&CREF=19992 (rapport du 31 mai 2011).

EFFICACITE DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET REVISION DES CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 30/08/11]

Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer sont: (1) les *inhibiteurs des cholinestérases* [donépézil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®) et galantamine (Reminyl®)], (2) la *mémantine* (Ebixa®) et (3) le *Ginkgo biloba* (Tanakan®, Tavonin®). L'efficacité de cet arsenal thérapeutique dans le traitement de la démence d'Alzheimer est toutefois limitée et il ne peut en tout cas pas ralentir l'évolution de la maladie. De plus, ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables et les interactions médicamenteuses sont nombreuses. [Voir également Fiches de transparence: mise à jour (juin 2010) et Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 10.11.]

En juillet 2009, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a examiné les preuves scientifiques de l'efficacité ainsi que le rapport coût-efficacité de ces différents médicaments.

Le rapport du KCE conclut à une efficacité clinique faible mais relativement bien documentée des inhibiteurs des cholinestérases et plaide en faveur de la poursuite du remboursement. Il remet en question le remboursement en monothérapie de la mémantine compte tenu de l'efficacité très faible (voire absente). Finalement, le rapport du KCE suggère de ne plus rembourser le Ginkgo biloba en raison de l'absence de données robustes relatives à l'efficacité clinique. Pour aucun médicament anti-Alzheimer, en ce compris les inhibiteurs des cholinestérases, il n'existe de preuves rigoureuses quant à leur rapport coût-efficacité. Suite à ce rapport, la Commission de Remboursement des Médicaments a entrepris de

revoir les modalités de remboursement de ces médicaments. Les modifications suivantes sont d'application depuis le 1^{er} juin 2011.

- Le score au MMSE donnant droit au remboursement des *inhibiteurs des cholinestérases* devait être égal ou supérieur à 12, une confirmation supplémentaire du diagnostic par des tests neuropsychologiques étant nécessaire pour un score supérieur à 24. La nouvelle réglementation modifie la limite inférieure du score au MMSE; celle-ci passe de 12 à 10. Les autres critères restent inchangés: les inhibiteurs des cholinestérases sont remboursés chez les patients atteints de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, après confirmation du diagnostic par un (neuro)psychiatre, un interniste gériatre ou un neurologue et en l'absence d'autres étiologies de démence.
- Concernant la *mémantine* (Ebixa®), le remboursement en monothérapie ainsi que dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer est supprimé. Le remboursement n'est à présent accordé qu'en association à un inhibiteur des cholinestérases pour les formes modérément sévères de la maladie avec un score au MMSE égal ou supérieur à 10 et inférieur à 15.
- Le remboursement du *Ginkgo biloba* (Tanakan®, Tavonin®) est quant à lui supprimé.

Note: le *Mini Mental State Examination* (MMSE) est le critère utilisé le plus souvent pour évaluer la sévérité de la démence. Il peut varier de 0 à 30, et un score élevé indique un meilleur fonctionnement cognitif.

DABIGATRAN: DESORMAIS AUSSI INDIQUE POUR LA PREVENTION THROMBO-EMBOLIQUE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Les antagonistes de la vitamine K, tels que la warfarine, diminuent le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, mais un effort important s'avère nécessaire pour maintenir l'INR dans les valeurs cibles.

Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) qui est enregistré depuis octobre 2009 pour la prévention primaire des thrombo-embolies veineuses en cas de chirurgie orthopédique programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou [voir Folia de novembre 2009 et de mars 2010]. Le dabigatran (capsules à 110 mg et 150 mg) est également enregistré depuis septembre 2011 en prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique.
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%.
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 NYHA.
- Age ≥ 75 ans.

- Age ≥ 65 ans en cas de diabète, de coronaropathie ou d'hypertension artérielle. Cette nouvelle indication du dabigatran dans la fibrillation auriculaire fait suite aux résultats de l'étude Re-Ly [voir Folia de mars 2010]. Le dabigatran n'est pas remboursé dans la fibrillation auriculaire (situation au 01/10/11). Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, la dose recommandée dans la fibrillation auriculaire est de 300 mg par jour en 2 prises. Chez les patients avec un faible risque thrombo-embolique et un risque hémorragique élevé, ainsi que chez les patients âgés de plus de 80 ans, la dose est de 220 mg par jour en 2 prises. A ce jour, on dispose de capsules à 75 mg et 110 mg en Belgique, mais pas à 150mg. Le dabigatran présente comme avantage important par rapport aux antagonistes de la vitamine K le fait de ne pas nécessiter de contrôle de l'INR et d'adaptation éventuelle de la posologie. Les interactions sont aussi moins nombreuses. Son innocuité en cas d'utilisation prolongée, ce qui est nécessaire dans la fibrillation auriculaire, n'est cependant pas clairement établie, et il n'existe pas d'antidote, ce qui peut être un inconvénient en cas d'hémorragie grave.

Informations récentes août - septembre 2011

Pour les « Informations Récentes » d'octobre 2011, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de novembre 2011.

- Une nouvelle **association fixe à base de naproxène et d'ésoméprazole (Vimovo®; chapitre 9.1.1.2.)** est proposée pour le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante chez des patients présentant un risque élevé d'ulcères gastro-duodénaux liés aux AINS. Les effets indésirables,

les interactions et les précautions particulières sont ceux du naproxène et de l'ésoméprazole. Lorsqu'un AINS s'avère réellement nécessaire chez un patient présentant un risque de complications gastro-intestinales, l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons à un AINS est l'une des options possibles. Les données dispo-

nibles ne permettent cependant pas de préconiser cette association fixe comme premier choix par rapport aux autres options possibles telles que l'utilisation d'un AINS COX-2 sélectif ou l'association d'un AINS au misoprostol ou à un antihistaminique H₂ [voir Folia de mars 2011].

- La spécialité **Hygroton®** à base de **chlorthalidone** (50 mg par comprimé; chapitre 1.4.1.1.), un diurétique apparenté aux thiazides, utilisé entre autres dans le traitement de l'hypertension artérielle, est temporairement indisponible en Belgique [voir communiqué du 25/08/11 dans la rubrique « Bon à savoir »]. Les deux conditionnements (30 et 100 comprimés) devraient être à nouveau disponibles fin décembre 2011.

- En vue d'apporter une solution à l'indisponibilité du **Penthotal®** (à base de

thiopental, chapitre 18.1.2., voir Folia de juillet 2011), une dérogation a été accordée à la firme B. Braun pour importer et distribuer en Belgique des lots de Thiobarbital B. Braun (contient bien du thiopental 1 x 1 g (ce qui est plus facile que d'importer le thiopental de l'étranger, comme cela était recommandé auparavant). Plus d'informations via le site Web de l'AFMPS (www.afmps.be, cliquer dans la colonne de droite sur « Indisponibilité de médicaments »). Il est important que le thiopental soit à nouveau disponible pour la pratique ambulatoire (entre autres dans le cadre de l'euthanasie) [voir article "Soins palliatifs: Troisième partie: Décisions en fin de vie dans le cadre MRS" dans *Formul R Info* 2010;17 n°1, p. 45-49, via www.farmaka.be].

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

SIGNAUX D'OSTÉONECROSE DE LA MÂCHOIRE PAR LE BEVACIZUMAB ET LE SUNITINIB

L'ostéonécrose de la mâchoire est un effet indésirable bien connu des diphosphonates, surtout en cas d'utilisation à dose élevée par voie intraveineuse dans le cadre du traitement du cancer, et plus rarement, lors de l'utilisation dans le cadre du traitement de l'ostéoporose [voir Folia de décembre 2009, juillet 2008 et janvier 2006]. Il ressort d'études cliniques et de rapports de cas, que les médicaments antitumoraux bévacizumab (un anticorps monoclonal, Avastim®) et sunitinib (un inhibiteur des tyrosine kinases, Sutent®) augmentent probablement aussi le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Parmi les patients chez qui une ostéonécrose de la mâchoire avait été constatée au cours du traitement par le bévacizumab ou le sunitinib, beaucoup présentaient d'autres facteurs de risque d'une ostéonécrose de la mâchoire,

tels qu'un traitement simultané ou antérieur par des diphosphonates par voie intraveineuse, une radiothérapie au niveau de la tête ou du cou, ou une corticothérapie. Comme c'est le cas lors d'un traitement par des diphosphonates à dose élevée, il est recommandé, avant d'instaurer un traitement par du bévacizumab ou du sunitinib, d'effectuer un examen dentaire approfondi et, si nécessaire, d'effectuer une intervention préventive. Au cours du traitement, il est préférable d'éviter les interventions dentaires invasives, certainement en présence d'autres facteurs de risque. Les RCP de Avastim® et de Sutent® ont été adaptés fin 2010 en ce qui concerne ce risque. [*Drug Safety Update* janvier 2011 (via www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate; *La Revue Prescrire* 2011; 31:107]

