

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Juin 2012  
Volume 39  
Numéro 6

---

Fiches de transparence: mise à jour  
> **p. 46**

---

Bon à savoir: aliskirène: nouvelles  
restrictions et mises en garde  
> **p. 50**

---

Nouveaux anticoagulants oraux:  
données complémentaires  
concernant la sécurité d'emploi  
> **p. 51**

---

Le vaccin conjugué à 13 valences  
contre les pneumocoques:  
désormais aussi autorisé chez les  
adultes de 50 ans et plus  
> **p. 52**

---

Informations récentes avril-mai 2012  
> **p. 53**

---

Pharmacovigilance: atteinte de  
la cornée et rétinopathie avec la  
chloroquine et l'hydroxychloroquine  
> **p. 54**

**En raison de problèmes d'impression, la distribution de la version imprimée du Répertoire Commenté des Médicaments édition 2012 est fortement retardée par rapport aux années précédentes. Veuillez nous en excuser.**

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le présent numéro des Folia vous propose la première partie de la mise à jour 2012 des Fiches de transparence. La moitié des fiches sont mises à jour en juin, l'autre moitié en décembre. Ces mises à jour vous permettent de vous informer en quelques pages sur les données récentes concernant un grand nombre de sujets importants.

Dans les pays où les nouveaux anticoagulants oraux, surtout le dabigatran, sont déjà utilisés à grande échelle, on observe plus de problèmes d'hémorragies graves, parfois fatales, que ce que laissaient prévoir les études contrôlées telles que l'étude Re-Ly. Ceci s'explique entre autres par l'âge des patients, qui est en moyenne plus avancé dans la pratique que dans les études, et qui expose dès lors aussi à un risque accru de diminution de la fonction rénale.

Prevenar 13®<sup>®</sup>, un vaccin conjugué contre les pneumocoques qui est disponible depuis près de deux ans déjà pour la vaccination des nouveau-nés et des enfants, est désormais également autorisé pour la vaccination des adultes âgés de 50 ans ou plus. Il n'est pas aisé pour le moment de déterminer avec précision la place de ce vaccin chez les adultes, par rapport au Pneumo 23®<sup>®</sup> par exemple, qui est déjà disponible depuis longtemps.

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://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<sup>er</sup> étage  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto: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<sup>ème</sup> étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:  
[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités reprises  
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)  
[administration@cbip.be](mailto: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](mailto: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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paep (Université Gent), N.  
Fierens, F. Froyman, L. Hamtiaux, 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).

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 Comité 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.

## FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

### Prise en charge de la goutte

Le fébuxostat (Adenuric®▼) qui, comme l'allopurinol, diminue l'uricémie, est désormais également disponible en Belgique. Etant donné l'expérience plus limitée avec le fébuxostat, ses effets indésirables plus prononcés et son coût plus élevé, l'allopurinol reste le premier choix dans la prévention des crises de goutte<sup>1</sup> [voir Folia de février 2012].

### Prise en charge des troubles gastriques

- Durant l'année écoulée, de nombreuses publications se sont penchées sur les effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier en cas d'usage prolongé. De nouvelles données confirment le risque de fractures, d'infections à *Clostridium difficile* et de pneumonie acquise en communauté. On a constaté en outre un risque accru d'infections à *Salmonella* et *Campylobacter*<sup>2-5</sup> [voir aussi Folia de mai 2012].
- Il ressort d'une étude randomisée menée en première ligne qu'un traitement d'éradication d'*H. pylori* doit être administré à 8 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et d'une infection avérée à *H. pylori* pour obtenir une réduction des symptômes d'au moins 50 % après un an chez 1 patient supplémentaire (*Number Needed to Treat* = 8). On n'a pas observé de bénéfice en ce qui concerne la résolution complète des symptômes<sup>6</sup>.

### Prise en charge des douleurs neurogènes: neuropathie diabétique

- De nouvelles directives américaines proposent la prégabaline comme premier choix dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Cette recommandation repose sur trois études randomisées contrôlées dont la qualité méthodologique est satisfaisante

(n = 730) et qui révèlent un effet analgésique modeste avec la prégabaline: réduction de la douleur de 11 à 13% plus élevée que dans les groupes placebo. La prégabaline augmente la qualité de vie des patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse: l'intégration sociale, la santé mentale et la vitalité s'améliorent, et on observe une réduction des troubles du sommeil, tous ces résultats étant significatifs ( $p < 0,05$ )<sup>7</sup>. Il n'existe cependant toujours pas d'études ayant comparé la prégabaline avec d'autres médicaments. La prégabaline peut donner lieu à des effets indésirables graves tels que de la dépendance et des symptômes de sevrage, et son coût en Belgique est par ailleurs environ 20 fois plus élevé que celui de l'amitriptyline à la dose utilisée dans les études<sup>8,9</sup>. Le message de la Fiche de transparence reste donc inchangé: l'amitriptyline constitue un premier choix rationnel dans le traitement de la neuropathie diabétique, l'expérience étant la plus grande et les effets indésirables bien connus.

- Un rapport récent de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* a étudié l'efficacité et le rapport coût-efficacité de la stimulation nerveuse électrique transcutanée (*transcutaneous electrical nerve stimulation* ou TENS) dans la neuropathie diabétique. Cette analyse ne révèle pas de différences significatives en termes de douleur avec le traitement par TENS par rapport à un placebo. On ne dispose donc pas de preuves suffisantes à ce jour sur l'efficacité de la TENS pour recommander ce traitement dans la neuropathie diabétique douloureuse<sup>10</sup>.

### Prise en charge de l'angor stable

- Des études randomisées ont clairement démontré qu'un traitement par l'acide acé-

tylsalicylique à raison de 75-100 mg/jour diminuait les taux de morbidité et de mortalité chez les patients angoreux. Une étude cas-témoins menée en Grande-Bretagne a étudié l'effet de l'arrêt du traitement par l'acide acétylsalicylique. L'étude incluait 40.000 patients chez qui un traitement par l'acide acétylsalicylique avait un jour été instauré en prévention secondaire d'accidents cardio-vasculaires; les patients ont été suivis pendant 3 ans. Environ 40 % des patients inclus présentaient un angor stable. Les patients ayant récemment arrêté le traitement par l'acide acétylsalicylique, avaient un risque plus élevé d'infarctus du myocarde non fatal: sur 1.000 patients ayant arrêté leur traitement, 4 cas supplémentaires d'infarctus non fatal sont survenus par année. Le taux de mortalité suite à une coronaropathie n'était pas significativement accru. Ces données confirment la nécessité de poursuivre le traitement par l'acide acétylsalicylique chez les patients souffrant de troubles cardio-vasculaires, parmi lesquels les patients angoreux<sup>11,12</sup>.

- Des études randomisées ont déjà démontré que les IECA diminuaient légèrement les taux de morbidité et de mortalité chez les patients à risque élevé souffrant d'une coronaropathie avérée. Une étude randomisée menée chez 2.500 patients ayant récemment subi un pontage coronarien, a comparé l'IECA quinapril avec un placebo. Il s'agissait ici de patients stables sur le plan cardiaque sans indications spécifiques pour un traitement par un IECA. Après 3 mois, une incidence accrue d'accidents cardio-vasculaires a été constatée dans le groupe traité activement (4,8 vs. 3,2%, une différence significative); lors du suivi ultérieur sur 3 ans, il n'y avait pas de différence significative entre le quinapril et le placebo. Les cas d'hypotension et de toux étaient significativement plus fréquents chez les patients

traités par le quinapril. L'ajout d'un IECA au traitement standard après un pontage coronarien chez des patients à faible risque, stables sur le plan cardiaque, n'est donc pas justifié<sup>13</sup>.

- Alors que l'utilité de l'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) est prouvée en cas de syndrome coronarien aigu, elle reste fort incertaine chez les patients présentant une coronaropathie stable. Une méta-analyse récente a regroupé 8 études randomisées contrôlées portant au total sur plus de 7.000 patients et qui ont comparé la technique interventionnelle actuelle par ACTP + mise en place d'un stent, avec un traitement médicamenteux optimal (acide acétylsalicylique,  $\beta$ -bloquant, IECA et statine). Cinq études ont examiné des patients présentant un angor stable, les 3 autres études incluaient des patients dont l'état cardiaque était stable et qui avaient récemment eu un infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par ACTP + stent et le groupe ayant reçu un traitement médicamenteux en ce qui concerne le taux de mortalité, l'infarctus du myocarde aigu non fatal, la revascularisation non planifiée et l'angor réfractaire. Il n'y a donc pas d'arguments à ce jour pour recommander la mise en place d'un stent lors du traitement initial des patients présentant une coronaropathie stable<sup>14,15</sup>.

### **Prise en charge de l'obésité**

D'après une étude contrôlée par placebo menée aux Etats-Unis, l'association de phentermine + topiramate peut induire une perte de poids supplémentaire de 7 à 9 kg en moyenne chez les patients présentant un surpoids ou une obésité avec comorbidité. L'expérience avec d'autres médicaments amaigrissants nous apprend que la prudence est de mise, jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données sur le pro-

fil d'innocuité<sup>16,17</sup>. En Belgique, la délivrance de phentermine, un produit de type amphétamine, est interdite, que ce soit sous forme de préparation magistrale ou de spécialité.

### Traitement médicamenteux de l'ostéoporose

- L'ANSM (anciennement l'AFSSAPS) l'agence française des médicaments, a publié en 2010 un rapport concernant des données de pharmacovigilance sur le ranélate de strontium. Plusieurs notifications d'effets indésirables graves avaient été rapportées, parmi lesquelles des accidents thromboemboliques veineux et des réactions cutanées associées à des symptômes généraux. Suite à ce rapport, l'agence européenne des médicaments (EMA) a décidé de revoir le rapport bénéfices-risques du ranélate de strontium. L'EMA confirme que le rapport bénéfices-risques est positif, mais souligne que le ranélate de strontium est contre-indiqué chez les patients présentant un accident thromboembolique veineux (ou des antécédents) ainsi que chez les patients immobilisés. Par ailleurs, le médecin traitant doit informer le patient de la possibilité de réactions cutanées graves<sup>18</sup>.
- Le dénosumab, un anticorps monoclonal humain, est enregistré depuis 2011, en association avec du calcium et de la vitamine D, pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fracture et chez les hommes atteints du cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif<sup>9</sup> [voir Folia de septembre 2011]. L'enregistrement pour l'indication 'ostéoporose' repose surtout sur l'étude FREEDOM, chez 7.868 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, qui a révélé que le dénosumab pendant 3 ans était plus efficace qu'un placebo dans la prévention de fractures vertébrales (2,3 contre 7,2%), de

fractures non vertébrales (6,5 contre 8%) et de fractures de la hanche (0,7 contre 1,2%). L'ostéoporose était définie par un score T < -2,5; environ ¼ des patients inclus avaient des antécédents de fractures vertébrales et les patients ayant des antécédents de fractures graves étaient exclus<sup>20</sup>. Le dénosumab a été comparé dans deux études (n= 1.693) à l'acide alendronique; aucune différence significative en ce qui concerne les critères d'évaluation liés aux fractures n'a été observée. Le dénosumab n'a pas été comparé à d'autres médicaments dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, et il n'existe pas non plus d'études réalisées chez des patients ne pouvant plus prendre de bisphosphonates, la durée maximale de traitement ayant été atteinte<sup>21-23</sup>.

Dans l'indication 'cancer de la prostate', le dénosumab a été comparé à un placebo dans une étude menée chez des patients ayant subi une castration hormonale ou chirurgicale. Après 3 ans de traitement, le dénosumab s'avérait plus efficace qu'un placebo dans la prévention des fractures vertébrales (1,5 contre 3,9%); on n'a cependant pas constaté de différence significative en ce qui concerne l'incidence totale des fractures<sup>22</sup>.

L'efficacité et le bénéfice éventuel du dénosumab en termes d'observance thérapeutique doivent être mis en balance avec le manque de données comparatives suffisantes avec d'autres médicaments contre l'ostéoporose, son coût élevé et les données limitées concernant son innocuité à long terme. Comme c'est le cas avec d'autres anticorps monoclonaux, un risque d'infections et de cancer à long terme ne peut être exclu.

### Aide au sevrage tabagique

- Une méta-analyse récente affirme qu'il n'est pas prouvé qu'un traitement de substitution

nicotinique (patch, gomme à mâcher ou spray nasal) et la bupropionne soient efficaces pour aboutir à l'arrêt de la consommation tabagique chez les adolescents: risque relatif = 1,38 (IC à 95% 0,92 à 2,07). Ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique et le taux élevé d'abandons. Les données ne sont pas suffisantes non plus pour pouvoir tirer des conclusions sur l'innocuité de ces médicaments (en particulier la bupropionne) dans ce groupe d'âge<sup>24</sup>. Les interventions non médicamenteuses sont mieux documentées chez les jeunes. Des entretiens de motivation, des programmes de sevrage tabagique par téléphone ou par internet, le soutien par les pairs et la thérapie comportementale et cognitive s'avéraient tous efficaces pour parvenir à l'arrêt de la consommation tabagique chez les adolescents<sup>25</sup>.

- Dans des études précédentes, on avait déjà constaté un effet avec des programmes d'aide au sevrage tabagique par gsm de courte durée (max. 6 semaines). Il ressort d'une étude randomisée de grande taille menée au Royaume-Uni que l'aide au sevrage tabagique par des messages sms est efficace par rapport au groupe contrôle. Après 6 mois, 10,7 % des personnes avaient arrêté de fumer dans le groupe d'intervention, par rapport à 4,9% dans le groupe-témoin (risque relatif = 2,20; IC à 95% 1,80 à 2,68)<sup>26</sup>.
- Ces dernières années, il y a un intérêt croissant pour la méditation en pleine conscience (*mindfulness*), une forme d'entraînement à l'attention, dans la prise en charge des problèmes de dépendance. Dans une étude randomisée de petite taille, la méditation en pleine conscience (*mindfulness*) s'est avérée plus efficace que le programme de sevrage tabagique standard: après 17 semaines, 31% des personnes avaient arrêté de fumer dans le groupe '*mindfulness*', par rapport à 6 %

dans le groupe ayant reçu le traitement standard, une différence significative<sup>27</sup>.

### **Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC)**

- L'analyse de données de sous-groupes prédéfinis de l'étude PROFESS (telmisartan versus placebo chez des patients ayant eu récemment un AVC ischémique) laisse supposer qu'un contrôle trop strict de la pression artérielle après un AVC ischémique récent peut s'avérer néfaste. Les patients étaient répartis en 5 groupes sur base de la pression systolique moyenne obtenue pendant l'étude: inférieure à 120 mmHg, 120-130 mmHg, 130-140 mmHg, 140-150 mmHg et supérieure à 150 mmHg. Par rapport aux patients dont la tension se situait entre 130-140 mmHg, le risque d'un nouvel AVC était significativement plus élevé dans les groupes dont la tension était inférieure à 120mmHg, se situait entre 140-150 mmHg ou était supérieure à 150 mmHg. Chez les patients plus âgés (> 75 ans), le risque d'un accident vasculaire cérébral suite à un contrôle tensionnel plus strict était encore plus prononcé. Ces données doivent encore être confirmées par des études dans lesquelles les patients sont randomisés entre différentes cibles tensionnelles<sup>28</sup>.
- Suite à l'inquiétude suscitée par l'augmentation éventuelle du nombre d'AVC hémorragiques avec les statines dans l'étude SPARCL (la seule étude randomisée publiée sur l'effet de l'atorvastatine chez des personnes avec des antécédents d'AVC ou d'AIT), une étude de cohorte rétrospective a été menée à grande échelle. Cette étude observationnelle portant sur 17.872 patients, n'a pas montré d'augmentation du nombre d'AVC hémorragiques. A ce jour, il n'y a pas d'arguments pour éviter les statines pour cette raison<sup>29</sup>.
- La mise en place d'un stent en cas de sté-

nose intracrânienne chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT s'avère défavorable: une étude randomisée contrôlée récente ayant comparé la mise en place d'un stent en plus d'un traitement médicamenteux à un traitement médicamenteux seul, a été interrompue prématurément en raison de l'augmentation du nombre d'AVC et des cas de décès (14,7% contre 5,8%) dans le groupe traité par stent<sup>30</sup>.

- Chez les patients chez qui on constate un foramen ovale perméable après un AVC ou

un AIT, la fermeture percutanée n'a pas de plus-value par rapport à un traitement médicamenteux seul<sup>31</sup>.

**Prise en charge du zona:** aucune nouvelle donnée pertinente pour cette mise à jour n'est parue sur ce sujet cette dernière année.

#### Note

La liste des références et la version détaillée de cette mise à jour peuvent être consultées sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be).

## Bon à savoir

### ALISKIRÈNE : NOUVELLES RESTRICTIONS ET MISES EN GARDE

[Déjà paru dans la rubrique 'Bon à savoir' sur notre site Web le 08/05/12]

L'aliskirène, un inhibiteur de la rénine, est enregistré pour le traitement de l'hypertension essentielle. Ce médicament est disponible depuis quelques années déjà en Belgique sous forme de préparation monocomposée (Rasilez®) et sous forme d'association avec le diurétique hydrochlorothiazide (Rasilez HCT®). Les données concernant le profil d'innocuité de l'aliskirène ont été récemment revues par le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) [[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/02/WC500122916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122916.pdf)]. Cette nouvelle évaluation a été lancée suite à l'interruption prématurée de l'étude ALTITUDE. Cette étude en double aveugle évaluait l'effet de l'aliskirène sur des critères d'évaluation microvasculaires et macrovasculaires chez plus de 8.000 patients atteints de diabète de type 2, d'insuffisance rénale et/ou de maladies cardio-vasculaires. Les patients recevaient de façon randomisée l'aliskirène ou un placebo, en plus d'un traitement par un IECA ou un sartan. L'ajout d'aliskirène à un IECA ou un

sartan n'a pas apporté de bénéfice thérapeutique et a entraîné une incidence accrue d'effets indésirables cardio-vasculaires et rénaux. Il s'agissait ici principalement d'accidents vasculaires cérébraux, de complications rénales (dont l'insuffisance rénale aiguë), d'hyperkaliémie et d'hypotension. Sur base des recommandations de l'EMA, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique) des médicaments contenant de l'aliskirène sera adapté comme suit.

- L'association d'aliskirène et d'un sartan ou d'un IECA est contre-indiquée chez les patients diabétiques (type 1 ou 2) ou présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Chez les autres patients, cette association n'est pas non plus recommandée.

Il n'existe pas de données quant à un éventuel effet de l'aliskirène sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Les antihypertenseurs avec lesquels un effet favorable a été prouvé, sont à préférer. [*La Revue Prescrire* 2010;30:11 et 2012;32:173]

## NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX: DONNÉES COMPLÉMENTAIRES CONCERNANT LA SÉCURITÉ D'EMPLOI

Un article détaillé sur la place des nouveaux anticoagulants oraux dabigatran (Pradaxa®▼) et rivaroxaban (Xarelto®▼) dans la fibrillation auriculaire est paru dans les Folia de mars 2012. On y soulignait entre autres le risque d'hémorragies, notamment en cas de diminution de la fonction rénale, comme c'est souvent le cas chez les personnes âgées. La possibilité d'un risque accru d'infarctus du myocarde avec le dabigatran y était aussi brièvement mentionnée. Suite à la notification de nombreux cas d'hémorragies parfois fatales avec le dabigatran dans des pays où il est déjà couramment utilisé, l'EMA a décidé en novembre 2011 de renforcer les mises en garde relatives à ce risque dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique). Il y est entre autres recommandé de contrôler la fonction rénale chez tous les patients avant l'instauration d'un traitement par le dabigatran, ainsi qu'une fois par an chez les patients âgés de plus de 75 ans ou lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale quel que soit l'âge du patient. Les auteurs d'un courrier de lecteurs paru récemment dans le *New England Journal of Medicine* [2012; 366:864-6 (doi: 10.1056/NEJMc1112874)] ont examiné les cas d'hémorragies liées au dabigatran rapportés en Nouvelle-Zélande, et ont identifié 4 facteurs importants ayant joué un rôle dans ces hémorragies: les erreurs de prescription, une fonction rénale diminuée, l'âge du patient et l'absence d'antidote. Il ressort de leur analyse que deux tiers des patients étaient âgés de plus de 80 ans, et que plus de la moitié des patients présentaient une insuffisance rénale modérée à sévère, alors que dans l'étude Re-Ly qui a comparé le dabigatran à la warfarine [*N Engl J Med* 2009; 361:113-51 (doi:10.1056/

NEJMoA0905561)], moins d'un tiers des patients étaient âgés de plus de 80 ans, et moins de 20% seulement avaient une clairance de la créatinine < 50 ml/min. Ces divergences illustrent une fois encore la difficulté d'extrapoler les résultats d'une étude clinique aux situations de vie réelle (*real-life*).

En ce qui concerne la possibilité d'un risque accru d'infarctus du myocarde avec le dabigatran, une analyse supplémentaire des données de l'étude Re-Ly, et une méta-analyse récente [*Arch Intern Med* 2012 ;172 :397-402 (doi:10.1001/archintermed.2011.1666)] confirment la possibilité d'un risque légèrement accru d'infarctus du myocarde avec le dabigatran par rapport à différents traitements contrôlés (warfarine, énoxaparine ou placebo): risque relatif de 1,33 avec un IC à 95% de 1,03 à 1,71 ; *number needed to harm* (NNH) évalué à 250. Bien que ce risque soit faible en valeurs absolues, la prudence s'impose avec le dabigatran, notamment chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique. Il n'est pas possible d'extrapoler les résultats obtenus avec le dabigatran aux autres nouveaux anticoagulants oraux, mais la possibilité d'un tel risque fait encore actuellement l'objet de discussions.

L'ensemble de ces données renforcent en tout cas la conclusion des Folia de mars 2012: 'le développement de nouveaux anticoagulants oraux n'ayant pas les inconvénients des antagonistes de la vitamine K suscite beaucoup d'intérêt, mais chez les patients bien contrôlés par des antagonistes de la vitamine K, il n'y a pas de raison de changer de traitement'. Ces données nous rappellent une fois encore la nécessité de suivre de près tout nouveau médicament après sa commercialisation.

## LE VACCIN CONJUGUÉ À 13 VALENCES CONTRE LES PNEUMOCOQUES: DÉSORMAIS AUSSI AUTORISÉ CHEZ LES ADULTES DE 50 ANS ET PLUS

Le vaccin conjugué à 13 valences contre les pneumocoques (Prevenar 13®) est disponible depuis 2010 pour la vaccination des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, et est proposé depuis quelques mois en Communauté flamande et en Communauté française pour la vaccination de base des nourrissons et des enfants contre les infections à pneumocoques [voir Folia d'octobre 2011].

Prevenar 13® a aussi été enregistré récemment pour la 'prévention des maladies invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes de 50 ans et plus'. L'indication chez l'adulte repose sur les preuves de non infériorité de Prevenar 13® par rapport à Pneumo 23® (le vaccin non conjugué contre les pneumocoques disponible depuis longtemps) en ce qui concerne la réponse immunitaire chez des adultes immunocompétents en bonne santé ou atteints d'une maladie sous-jacente stable. La réponse immunitaire a été évaluée en mesurant l'activité opsonophagocytaire des anticorps. Cette réponse immunitaire est un marqueur, c.-à-d. un critère d'évaluation de substitution, de la protection contre les maladies invasives à pneumocoques. Sur base de celle-ci, on estime que la protection contre les infections invasives à pneumocoques causées par les sérotypes communs sera au moins aussi grande avec Prevenar 13® qu'avec Pneumo 23®. On ne dispose pas de données quant à un éventuel effet protecteur de Prevenar 13® contre les infections non invasives (entre autres pneumonie) chez les adultes, un effet qui n'a d'ailleurs pas non plus été démontré de façon convaincante pour Pneumo 23®.

Un vaccin conjugué tel que Prevenar 13® pourrait offrir certains avantages tels qu'une meilleure réponse immunitaire et une plus

longue durée de protection. Par ailleurs, les conséquences chez l'adulte d'un plus faible nombre de sérotypes dans Prevenar 13® (13 sérotypes) que dans Pneumo 23® (23 sérotypes) ne sont pas claires. Seules des études cliniques pourraient répondre à ces questions. La place de Prevenar 13® chez l'adulte n'est donc pas claire pour le moment. Le Conseil Supérieur de la Santé n'a pas encore publié d'avis sur l'utilisation du Prevenar 13® chez l'adulte (situation au 1<sup>er</sup> juin 2012). L'avis actuel sur la vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte concerne le Pneumo 23® et insiste avant tout sur la nécessité de vacciner les patients avec un risque élevé d'infections à pneumocoques graves et invasives, surtout chez les patients ayant subi une splénectomie ou présentant une asplénie fonctionnelle.

Etant donné la gravité des infections à pneumocoques, en particulier chez les patients ayant subi une splénectomie ou présentant une asplénie fonctionnelle ainsi que chez les personnes âgées, toute suspicion d'infection par des pneumocoques doit être traitée de manière adéquate et sans délai, même s'il s'agit de patients vaccinés.

Plus d'informations dans le *European Public Assessment Report* (EPAR) de Prevenar 13® (sur [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); terme de recherche: Prevenar 13)

## Informations récentes avril-mai 2012

Pour les « Informations Récentes » de juin 2012, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de juillet-août 2012.

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le **télaprévir (Incivo®▼)**; chapitre 11.4.4.) est, comme le bocéprévir (Victrelis®▼; voir Informations récentes dans les Folia de décembre 2011), un inhibiteur de protéase proposé dans le traitement de l'hépatite C chronique, en association avec le traitement de référence (peginterféron alfa et ribavirine). Les effets du bocéprévir et du télaprévir sur la charge virale semblent comparables mais on ne dispose pas d'études comparatives entre les deux molécules. Les principaux effets indésirables du télaprévir consistent en des anémies, et surtout en des éruptions cutanées parfois graves. Le télaprévir est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, ainsi qu'un substrat de la glycoprotéine P. [*La Revue Prescrire* 2012 ; 32 :11-4 et 395-6]

- La **dexméétomidine (Dexdor®▼)**; chapitre 18.1.5.) est un agoniste sélectif du récepteur alpha-2 avec des propriétés sédatives, antalgiques et anesthésiques. Il est utilisé en unité de soins intensifs chez les patients nécessitant une sédation légère, par ex. chez les patients intubés. Ses principaux effets indésirables consistent en une hypotension et une bradycardie, surtout chez les patients âgés, diabétiques ou insuffisants cardiaques. [*Australian Prescriber* 2001 ; 24 : 129]

- Le **canakinumab (Ilaris®▼)**; chapitre 12.3.2.10.) est un anticorps monoclonal humanisé contre l'interleukine 1 bêta utilisé pour le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (*Cryopyrin-Associated*

*Periodic Syndromes* ou CAPS), une maladie génétique très rare se manifestant par des réactions inflammatoires anormales.

- La **vélaglucérase alpha (Vpriv®▼)**; chapitre 20.5.) est une enzyme recombinante proposée dans la maladie de Gaucher de type 1 (déficit en glucocérébrosidase). Il s'agit d'un médicament orphelin.

- Le **cabazitaxel (Jevtana®▼)**; chapitre 13.5.2.) est un antitumoral de la famille des taxanes. Il est utilisé dans le traitement du cancer prostatique métastatique hormono-résistant. Ses effets indésirables sont ceux des taxanes en général. Le cabazitaxel est principalement métabolisé par le CYP3A4.

- Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2012, la spécialité **Spiriva® caps. (poudre à inhaler)** est remboursée selon le chapitre IV (contrôle a priori), avec un maximum de 13 conditionnements par an.

- Les spécialités à base de l'antihistaminique H<sub>1</sub> **buclizine (Longifene®)**, du β<sub>2</sub>-mimétique **terbutaline (Bricanyl®)** et de l'anti-inflammatoire non stéroïdien **flurbiprofène (Froben®)** sont retirées du marché.

- Le vaccin contre les infections à pneumocoques à 7 valences (**Prevenar®**) qui était auparavant utilisé pour la vaccination des nourrissons et des enfants de moins de 5 ans, est également retiré du marché ; il a été remplacé dans le calendrier vaccinal de base par le vaccin à 13 valences (Prevenar 13®) [voir Folia de janvier 2011].

## ATTEINTE DE LA CORNÉE ET RÉTINOPATHIE AVEC LA CHLOROQUINE ET L'HYDROXYCHLOROQUINE

La chloroquine (Nivaquine®) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) sont utilisées pour la prévention et le traitement de la malaria; elles sont aussi utilisées dans le lupus érythémateux disséminé limité à la peau et aux articulations ainsi que dans la polyarthrite rhumatoïde [en ce qui concerne le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, voir aussi Folia de septembre 2011].

Le Centre Belge de Pharmacovigilance a été récemment informé de la survenue d'une rétinopathie chez deux patientes qui étaient traitées depuis plusieurs années par la chloroquine en raison d'une polyarthrite rhumatoïde.

La toxicité oculaire de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, principalement l'atteinte de la cornée et la rétinopathie, est décrite depuis longtemps. En cas de traitement de longue durée, comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde, la préférence est donnée à l'hydroxychloroquine plutôt qu'à la chloroquine, étant donné qu'à dose équivalente, la toxicité oculaire de l'hydroxychloroquine est plus faible. L'atteinte de la cornée est réversible et est associée chez moins de 50% des patients à des plaintes (entre autres photophobie, troubles de l'accommodation). Par contre, la rétinopathie est parfois irréversible, et peut entraîner une réduction importante de la vision; les symptômes sont entre autres une diminution de la vision des couleurs, des scotomes, des scotomes scintillants et des difficultés de lecture.

Le risque de rétinopathie semble surtout augmenter à partir d'une dose journalière de 6,5 mg/kg de sulfate d'hydroxychloroquine ou de 2,5 mg/kg de chloroquine. Le risque aug-

mente aussi en cas de traitement pendant plus de 5 ans, ainsi que chez les patients âgés, chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, en cas de rétinopathie préexistante et chez les patients obèses. La chloroquine et l'hydroxychloroquine ne diffusent pas dans le tissu adipeux. C'est pourquoi, le calcul de la dose sur base de poids corporel total pourrait entraîner un surdosage, certainement chez les patients obèses ou si l'on se rapproche de la dose maximale. Il est dès lors conseillé, certainement chez les patients obèses, de calculer la dose de chloroquine et d'hydroxychloroquine en se basant sur le poids de masse maigre (*lean body mass*; il s'agit du poids corporel total diminué de la masse grasse corporelle, peut être calculé p. ex. via [www.medcalc.com/body.html](http://www.medcalc.com/body.html) sur base du sexe, de la taille et du poids corporel).

Il est recommandé d'effectuer un examen ophtalmologique (cornée, fond d'œil, champ visuel) avant d'instaurer le traitement, et ensuite régulièrement (selon le Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP, au moins tous les 6 mois pour la chloroquine, au moins tous les ans pour l'hydroxychloroquine, ou plus fréquemment en présence de facteurs de risque). En cas d'apparition d'une rétinopathie lors d'un traitement par l'hydroxychloroquine ou la chloroquine, celui-ci doit être immédiatement interrompu; les lésions peuvent néanmoins continuer à évoluer malgré l'arrêt du traitement.

Le risque de rétinopathie est extrêmement faible aux doses hebdomadaires de chloroquine utilisées dans le cadre de la prévention de la malaria.

Référence utile: *Arch Ophthalmol* 2011; 129:30-9.

