

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel  
Janvier 2013  
Volume 40  
Numéro 1

**Message important:**  
**Plus que 6 envois**  
**postaux des Folia**  
**Pharmacotherapeutica**  
**en 2013, voir p. 9**

---

Nouveautés 2007: état de la question 5 ans plus tard

> **p. 1**

---

Bon à savoir

- Etude récente concernant l'acide zolédronique dans l'ostéoporose masculine

> **p. 6**

- La digoxine: un médicament dangereux ?

> **p.7**

---

Commentaires: antibiothérapie en cas de rhinosinusite aiguë sévère

> **p.8**

---

Informations récentes décembre 2012

> **p. 8**

---

Pharmacovigilance: syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

> **p. 9**

---

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme dans les Folia de janvier 2012, le présent numéro propose à nouveau une évaluation des médicaments lancés sur le marché il y a cinq ans de cela et qui ont un impact dans la pratique générale. Le lumiracoxib, un AINS COX-2 sélectif, a été retiré du marché peu de temps après sa commercialisation en raison de son hépatotoxicité. Pour quelques autres médicaments, l'évolution des connaissances au cours de ces cinq dernières années a permis de tirer des conclusions moins radicales, mais permettant de mieux cerner aujourd'hui la place de ces médicaments dans l'arsenal médical.

Certains médicaments font de temps en temps parler d'eux dans les journaux ou à la télévision, et ce sans qu'il n'y ait toujours de raison fondée apparente. Ce fut récemment le cas par exemple de la digoxine qualifiée de médicament "dangereux" dans la presse générale. Le communiqué laissait à penser que de nouvelles données avaient soudainement apporté la preuve irréfutable que le rapport bénéfice/risque de la digoxine était clairement négatif. Vu de plus près, on s'aperçoit qu'il ne s'agit que d'une analyse post-hoc de données datant de plusieurs années, et que ces propos manquent donc de nuance. Dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be), ainsi que dans les Folia, nous tentons de faire écho de ces points d'actualité afin d'offrir à nos lecteurs les informations nécessaires.

**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, 8ème 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) (à propos des changements  
d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du  
Répertoire; les changements 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, 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 dans ce numéro des Folia.

## NOUVEAUTÉS 2007 : ÉTAT DE LA QUESTION 5 ANS PLUS TARD

Chaque mois, les « Informations récentes » dans les Folia et dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web vous informent de la commercialisation de nouveaux principes actifs. Les données lors de leur commercialisation ne sont souvent pas suffisantes pour préciser leur place dans l'arsenal thérapeutique, et leur profil d'effets indésirables est encore souvent peu connu. Le présent article tente de situer, 5 ans après leur commercialisation, un certain nombre de médicaments parus en 2007 et ayant un impact dans la pratique générale.

### Ivabradine

Tant dans le traitement d'entretien de l'angor stable que dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, les données de ces dernières années n'apportent pas de preuve rigoureuse de l'efficacité de l'ivabradine en termes de mortalité, sauf peut-être dans certains sous-groupes. Le positionnement de l'ivabradine est dès lors le suivant: l'ivabradine ne remplace pas les traitements standards bien éprouvés de l'angor stable ( $\beta$ -bloquants, antagonistes du calcium) et de l'insuffisance cardiaque ( $\beta$ -bloquants, IECA, antagonistes de l'aldostérone), mais peut être utile chez les patients qui gardent une fréquence cardiaque  $\geq 75$  battements/minute malgré un traitement standard optimisé ou qui sont intolérants aux  $\beta$ -bloquants.

L'ivabradine (Procoralan®) est une substance dérivée du vérapamil qui exerce une action bradycardisante par un effet inhibiteur direct sur le nœud sinusal. L'ivabradine est proposée depuis 2007 dans le traitement chronique de l'angor stable [voir Folia d'octobre 2007], et depuis 2011 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

- Dans l'étude *Associate* [*Eur Heart J* 2009;30:540-8], une étude contrôlée par placebo chez 889 patients atteints d'**angor stable** déjà traités par un  $\beta$ -bloquant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de crises d'angor ou l'utilisation de dérivés nitrés. La dose de  $\beta$ -bloquant administrée aux patients dans cette étude était cependant souvent inférieure à la dose optimale, entre autres en raison de problèmes de tolérance.

- Dans l'étude *Beautiful* [*Lancet* 2008;372:807-16 (doi:10.1016/S0140-6736(08)61170-8)], une étude contrôlée par placebo chez 10.917 pa-

tients atteints d'**angor stable et d'insuffisance cardiaque**, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (une combinaison de mortalité cardio-vasculaire, d'hospitalisation pour infarctus du myocarde, et d'hospitalisation pour apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque). Une analyse post-hoc des résultats obtenus dans un sous-groupe de patients qui avaient une fréquence cardiaque  $\geq 70$  battements/minute, a montré une diminution du risque d'hospitalisation pour infarctus du myocarde (critère d'évaluation secondaire) avec l'ivabradine, mais celle-ci était faible en valeurs absolues (4,9% versus 3,1%; NNT = 50 sur 3 ans).

- Dans l'étude *Shift* [*Lancet* 2010;376:875-85 (doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1)], une étude contrôlée par placebo chez 6.558 patients atteints d'**insuffisance cardiaque**, une diminution du critère d'évaluation primaire (combinaison de mortalité cardio-vasculaire et d'hospitalisation pour aggravation d'insuffi-

sance cardiaque) a été observée avec l'ivabradine (28,7% versus 24,5% ; NNT = 26 sur 1 an); celle-ci était due principalement à une diminution du risque d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de mortalité totale et de mortalité cardio-vasculaire. Une analyse post-hoc des résultats obtenus dans un sous-groupe de patients qui avaient une fréquence cardiaque  $\geq 75$  battements/minute suggère toutefois une diminution du critère d'évaluation primaire (combinaison de mortalité cardio-vasculaire et d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque) ainsi que de certains critères d'évaluation secondaires tels que la mortalité totale, la mortalité cardio-vasculaire, la mortalité par insuffisance cardiaque et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Bien que 90% des patients recevaient un  $\beta$ -bloquant à l'entrée de l'étude, la plupart d'entre eux ne le prenaient pas à la dose optimale.

La plupart des données en faveur de l'ivabradine proviennent d'évaluations secondaires ou d'analyses post-hoc (c.-à-d. des analyses non prévues dans le protocole), et il est donc difficile d'en tirer des conclusions définitives. Ces données n'apportent pas de preuves rigoureuses de l'efficacité de l'ivabradine en termes de mortalité, et on ne dispose actuellement pas d'études comparatives avec des traitements avec lesquels un effet favorable sur la mortalité a été démontré. L'ivabradine ne

remplace donc pas les traitements standards bien éprouvés de l'angor stable ( $\beta$ -bloquants, antagonistes du calcium) et de l'insuffisance cardiaque ( $\beta$ -bloquants, IECA, antagonistes de l'aldostérone). D'après les recommandations récentes du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), l'ivabradine peut être envisagée chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique stable (classe NYHA de II à IV; fraction d'éjection  $\leq 35\%$ ) avec une fréquence cardiaque  $\geq 75$  battements/minute malgré un traitement standard optimisé ( $\beta$ -bloquants, IECA, antagonistes de l'aldostérone) ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux  $\beta$ -bloquants. Etant donné son effet bradycardisant, l'ivabradine est à éviter chez les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> degré ou une fréquence cardiaque de repos  $< 60$  battements/minute, ainsi que chez les patients présentant un allongement congénital de l'intervalle QT ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT [voir Intro.6.2.2. dans le Répertoire Commenté des Médicaments et les Folia de novembre 2012]. [*La Revue Prescrire* 2010;30:555-6; 2011;31:209-10 et 2012;32:729; *Drug Ther Bulletin* 2012;10:117-20 (doi:10.1136/dtb.2012.10.0136); *National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE Clinical guidelines CG126*, juillet 2011 via [www.nice.org.uk/CG126](http://www.nice.org.uk/CG126); NICE technology appraisal guidance 267, novembre 2012 via [www.nice.org.uk/TA267](http://www.nice.org.uk/TA267); *Pharma Selecta* 2010;26 :112-8]

---

## Lumiracoxib

Le lumiracoxib (Prexigem®), un anti-inflammatoire non stéroïdien COX-2 sélectif commercialisé en juillet 2007, a été retiré

du marché quelques mois après sa mise sur le marché, en raison du risque d'hépatotoxicité [voir Folia de novembre 2011].

---

## Nitroglycérine pour usage anal

Une pommade à base de nitroglycérine à 0,4% (Rectogesic®) à usage anorectal est proposée

pour soulager les douleurs associées aux fissures anales chroniques [voir Folia d'octobre 2007].

Une pommade à base d'isosorbide dinitrate, un autre dérivé nitré, peut être prescrite en magistrale (« isosorbide dinitrate, pommade hydrophobe à 1% FTM »). D'après une revue de *Cochrane* [*Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2 Art. No.:CD003431 (doi:10.1002/14651858.CD003431.pub3.)] sur le traitement non chirurgical des fissures anales, le traitement par la pommade à base de nitroglycérine (0,2 à 0,4%) entraîne une augmentation statistiquement significative - bien que faible - du taux de guérison des fissures anales par rapport au placebo (48,9% versus 35,5%). Dans les études comparatives, la pommade à base de déri-

vés nitrés semble avoir une efficacité comparable à celle du traitement local par la toxine botulique (indication non reprise dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP) ou par un antagoniste du calcium (p.ex. diltiazem gel, en préparation magistrale à 2%). Les patients traités par des dérivés nitrés avaient un risque significativement accru de céphalées parfois sévères. Les auteurs de la revue de *Cochrane* concluent que l'efficacité des traitements médicamenteux en général est limitée dans la prise en charge des fissures anales chroniques; de plus, les récurrences à l'arrêt du traitement sont fréquentes.

### **Oxybutynine transdermique et darifénacine**

Le traitement de l'instabilité vésicale repose avant tout sur des mesures non médicamenteuses telles que l'entraînement vésical. L'efficacité des anticholinergiques dans l'instabilité vésicale avec ou sans incontinence est modeste et semble comparable pour les différents anticholinergiques; il n'est pas prouvé que la darifénacine soit plus efficace que les autres anticholinergiques. L'oxybutynine est l'anticholinergique qui a été le plus évalué mais le risque d'effets indésirables (surtout la sécheresse de la bouche) paraît plus élevé avec les comprimés d'oxybutynine à libération normale qu'avec les autres anticholinergiques et qu'avec l'oxybutynine sous forme d'emplâtre transdermique. Si un traitement médicamenteux est envisagé dans l'instabilité vésicale, le choix se fera en fonction de la tolérance du patient aux effets indésirables et du coût du traitement.

L'oxybutynine par voie transdermique (Kentera®) et la darifénacine (Emselex®) sont des anticholinergiques proposés dans le traitement de l'instabilité vésicale avec ou sans incontinence [voir Folia de juin 2007, d'août 2007 et d'avril 2008, ainsi que la Fiche de transparence « Prise en charge de l'incontinence urinaire »]. L'oxybutynine est proposée par voie orale (sous formes de comprimés à libération normale) depuis de nombreuses années dans le traitement de l'instabilité vésicale, mais son utilisation est souvent limitée par ses effets indésirables anticholinergiques, notamment la sécheresse de la bouche (voir 6.2.3. dans l'Introduction du Répertoire). Des antagonistes plus sélectifs des récepteurs

muscariniques  $M_3$  (au niveau de la vessie) telle que la darifénacine, ainsi que d'autres formulations d'oxybutynine tel que les comprimés à libération prolongée (non disponibles en Belgique) et l'emplâtre transdermique ont été développés dans l'espoir de diminuer les effets indésirables anticholinergiques. L'efficacité des anticholinergiques utilisés dans le traitement de l'instabilité vésicale semble comparable mais limitée, et il n'est pas prouvé que la darifénacine soit plus efficace que les autres anticholinergiques. Le choix du médicament est dès lors déterminé surtout par la tolérance du patient aux effets indésirables et le coût du traitement. Dans une méta-analyse, un profil d'effets indésirables

comparable (surtout anticholinergiques) a été constaté pour la darifénacine (7,5 mg p.j.), la fesotérodine (4 mg p.j.), l'oxybutynine transdermique (3,9 mg p.j.), la propivéridine (30 mg p.j.), la solifénacine (5 mg p.j.) et la tol-térodine (4 mg p.j.). Le risque d'effets indésirables (surtout la sécheresse de la bouche) était par contre plus élevé avec l'oxybutynine à libération normale par voie orale ( $\geq 10$  mg p.j.). Avec l'oxybutynine par voie transdermique, des réactions cutanées ont aussi été rapportées. Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recommande, en

cas de réponse insuffisante aux mesures non médicamenteuses, un traitement par l'oxybutynine sous forme de comprimé à libération normale; lorsque celle-ci n'est pas supportée, un autre anticholinergique ou l'oxybutynine sous une autre forme sont des alternatives.

[*Ann Int Med* 2012; 156:861-74; *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2 Art.No. CD005429 (doi:10.1002/14651858.CD005429.pub2.); *National Institute for Health and Clinical Excellence* : NICE clinical guidance CG40, octobre 2006 via [www.nice.org.uk/CG40](http://www.nice.org.uk/CG40); *PlosOne* 2011; 6 :e16718]

### Pegaptanib et ranibizumab

Dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA), le ranibizumab (tout comme le bévacizumab) paraît plus efficace que le pegaptanib.

Le pegaptanib (Macugen®) et le ranibizumab (Lucentis®) sont des inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) proposés en injection intravitréenne dans le traitement de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA) [voir Folia de juin 2007 et d'août 2007]. Selon une revue de *Cochrane* [*Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 42. Art. No.:CD005139. (doi:10.1002/14651858.CD005139.pub2.)] et le *National Institute for Health and Clinical Excellence* [*NICE technology appraisal guidance* TA155, mai 2012 via [www.nice.org.uk/TA155](http://www.nice.org.uk/TA155)], le pegaptanib et le ranibizumab contrecarrent tous les deux la détérioration de l'acuité visuelle chez les patients atteints de DMLA, mais une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle n'a été observée qu'avec le ranibizumab. Les effets indésirables des différents inhibiteurs du VEGF (surtout des troubles oculaires et cardiovasculaires) sont comparables. On ne dispose pas d'études comparatives entre les deux molécules. Sur base des données disponibles, les di-

rectives préconisent le ranibizumab plutôt qu le pegaptanib chez la plupart des patients atteints de DMLA. Vu les effets indésirables parfois graves du ranibizumab, il est souvent préférable de ne l'utiliser qu'en deuxième intention en cas d'échec d'un traitement photodynamique après injection de vertéporfine (Visudyne®) [*La Revue Prescrire* 2011 ; 31 : 335-40].

Des données récentes ont révélé que le bévacizumab (Avastin®), un inhibiteur du VEGF enregistré comme antitumoral depuis de nombreuses années, est apparu en injection intravitréenne plus efficace que le pegaptanib et aussi efficace que le ranibizumab dans le traitement de la DMLA. Le bévacizumab présente l'avantage d'être beaucoup moins onéreux que les deux autres inhibiteurs du VEGF, mais son conditionnement (flacon perf.) n'est pas adapté pour un usage en ophtalmologie et la DMLA ne figure actuellement pas comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Avastin® [voir Folia de novembre 2011].

## Sertindole

En raison du risque d'effets indésirables cardiaques, le sertindole n'est pas un premier choix dans le traitement médicamenteux de la schizophrénie et n'est à envisager que chez les patients intolérants à d'autres antipsychotiques.

Le sertindole (Serdolect®) est un antipsychotique proposé dans le traitement de la schizophrénie [voir Folia de juin 2007]. Dans les études cliniques, le sertindole est apparu plus efficace qu'un placebo tant sur les symptômes positifs (entre autres hallucinations, délire, confusion) que sur les symptômes négatifs (entre autres apathie, diminution des contacts sociaux) de la schizophrénie, et aussi efficace que l'halopéridol et la rispéridone sur les symptômes positifs. En termes d'innocuité, le sertindole semble entraîner une prise de poids modérée et relativement peu de symptômes extrapyramidaux et de troubles métaboliques par rapport aux autres antipsychotiques, mais il est par contre associé à un risque accru d'allongement de l'intervalle QT, avec possibilité de torsades de pointes et de mort subite. Des études comparatives avec d'autres antipsychotiques s'avèrent nécessaires. Le sertindole n'est donc pas un premier choix dans le traitement médicamenteux de la schizophrénie et n'est à envisager que chez les patients intolérants à d'autres antipsychotiques. Le sertindole est contre-indiqué chez les patients présentant

un allongement de l'intervalle QT ou avec des antécédents de pathologies cardio-vasculaires ou de troubles du rythme. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) recommande d'effectuer un électrocardiogramme (ECG) avant et pendant le traitement (tous les 3 mois et lors de toute augmentation de la posologie). Un article sur l'allongement de l'intervalle QT d'origine médicamenteuse a été publié dans les Folia de novembre 2012. Il y est mentionné entre autres que la réalisation systématique d'un ECG lors de l'instauration d'un médicament allongeant l'intervalle QT n'est pas toujours réaliste, mais qu'il importe en revanche de vérifier la présence d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes (tels que syndrome du QT long congénital, cardiopathie, hypokaliémie, interactions pharmacocinétiques ou prise de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT [voir Intro.6.2.2. dans le Répertoire Commenté des Médicaments et Folia de novembre 2012]). [*BMC Psychiatry* 2008; 8:57 (doi:10.1186/1471-244X-8-57)]

---

## Vaccin contre le papillomavirus

Le premier vaccin contre le papillomavirus (Gardasil®) a été commercialisé en 2006, et la vaccination contre le papillomavirus humain a été discutée dans les Folia de janvier 2012. Cervarix®, un vaccin bivalent contre

les types 16 et 18 du papillomavirus, a été commercialisé en 2007. On ne dispose pas d'études comparatives permettant de privilégier un vaccin par rapport à l'autre.

---

## Vaccin contre le rotavirus

Le premier vaccin contre le rotavirus (Rotarix®) a été commercialisé en 2006, et la vaccination contre le rotavirus a été discutée dans les Folia de janvier 2012. Rotatecq®,

un vaccin constitué de 5 sérotypes de rotavirus, a été commercialisé en 2007. On ne dispose pas d'études comparatives permettant de privilégier un vaccin par rapport à l'autre.

### ETUDE RÉCENTE CONCERNANT L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE DANS L'OSTÉOPOROSE MASCULINE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 27/11/12]

On vient de publier une étude contrôlée par placebo menée en double aveugle par des investigateurs, entre autres belges, sur l'utilisation par voie intraveineuse de l'acide zolédronique, un bisphosphonate, dans l'ostéoporose masculine [*N Engl J Med* 2012;367:1714-23 (doi:10.1056/NEJMoa1204061)]. L'étude portait sur 1.199 hommes (50 - 85 ans, âge moyen de 66 ans) présentant de l'ostéoporose (définie à partir de critères classiques de densité osseuse et d'éventuels antécédents de fractures vertébrales); environ 30 % des patients avaient des antécédents de fractures vertébrales. Après 2 ans, les résultats avec l'acide zolédronique (5 mg par voie intraveineuse au début de l'étude et la même dose 12 mois plus tard) révèlent une diminution significative du nombre de fractures vertébrales supplémentaires constatées par radiographie: 1,6 % dans le groupe traité contre 4,9 % dans le groupe placebo; 30 patients devaient être traités pour prévenir 1 fracture vertébrale supplémentaire (NNT = 30 sur 2 ans). Le nombre de fractures symptomatiques vertébrales et non vertébrales (fractures de la hanche entre autres) était moins élevé dans le groupe traité, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives; ceci pourrait s'expliquer par le nombre insuffisant de fractures symptomatiques sur cette courte période (manque de puissance statistique). Les patients ayant reçu de l'acide zolédronique présentaient plus fréquemment des symptômes liés à la perfusion tels que de la fièvre, des douleurs musculaires ou des céphalées. Un plus grand nombre de cas d'infarctus du myocarde a été constaté dans le groupe traité par l'acide

zolédronique, mais ces cas n'ont pas été mis en relation avec le traitement médicamenteux. Que nous révèle cette étude ? Les données concernant le traitement médicamenteux de l'ostéoporose masculine sont rares [voir aussi Fiche de transparence "Traitement médicamenteux de l'ostéoporose"]. Cette étude apporte donc des informations utiles: l'efficacité de l'acide zolédronique sur l'incidence des fractures vertébrales chez les hommes atteints d'ostéoporose est démontrée. En ce qui concerne le choix du traitement de l'ostéoporose, il n'y a cependant pas de raison valable de croire que d'autres médicaments non hormonaux contre l'ostéoporose ayant un effet positif avéré sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée, ne soient pas efficaces chez l'homme.

Cette étude n'apporte aucune donnée supplémentaire sur le dépistage de l'ostéoporose chez l'homme. Un dépistage systématique au niveau de la population (par densitométrie osseuse ou radiographie) n'est pas indiqué, mais il est important de rechercher la présence de facteurs de risque accru de fractures (tels que l'usage chronique de corticostéroïdes, l'abus d'alcool, un faible poids corporel, un âge avancé, l'immobilité et les facteurs de risque de chute). C'est en fonction de ces facteurs de risque, d'antécédents de fractures et des résultats de la densitométrie osseuse que la décision peut être prise d'instaurer un traitement chez l'homme.

Lorsqu'un traitement contre l'ostéoporose est instauré, les effets indésirables doivent toujours être mis en balance avec le bénéfice

escompté. On s'attend au plus grand bénéfice chez les patients présentant le risque le plus élevé, c'est-à-dire en cas d'antécédents de fractures non traumatiques. Il faut attirer l'attention sur le fait que, chez l'homme comme chez la femme, l'exercice et la prévention des

chutes restent d'importantes mesures préventives contre les fractures (de la hanche).

[CBO, directive "Osteoporose en fractuurpreventie" <http://www.cbo.nl/Downloads/1464/Richtlijn%20Osteoporose%20%20en%20Fractuurpreventie.pdf>].

---

## LA DIGOXINE: UN MÉDICAMENT DANGEREUX?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 29/11/12]

La digoxine (Lanoxin®) suscite ces derniers temps un grand intérêt dans les médias, où l'on signale que son usage chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque est associé à une mortalité accrue. Ces communiqués se basent sur les données de l'étude AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*), publiée en 2002, et que nous avons abordée dans les Folia de janvier 2004. Cette étude a été menée auprès de plus de 4000 patients, avec un suivi de 32 mois en moyenne, afin de vérifier si le pronostic en cas de diminution de la réponse ventriculaire (*rate control*, sans rétablissement du rythme sinusal) différait du pronostic en cas de rétablissement du rythme sinusal (*rhythm control*). Les données de cette étude ont maintenant été analysées post hoc afin d'évaluer s'il y avait une mortalité accrue chez les patients traités par la digoxine [*European Heart Journal* (doi:10.1093/eurheartj/ehs348)]. Cette analyse récente suggère que, chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, un traitement par la digoxine est associé à une mortalité totale accrue, après correction pour la comorbidité, indépendamment du sexe des patients ou de la présence ou non d'insuffisance cardiaque (définie par une fraction d'éjection < 40 %). Le *hazard ratio* est estimé à 1,41 (intervalle de confiance à 95% 1,19 à 1,67;  $p = 0,009$ ) [Le *hazard ratio* est assez comparable avec

le risque relatif, mais il tient compte également du moment auquel survient le critère d'évaluation étudié (dans ce cas-ci le décès) chez les différents patients]. Les limites de cette étude s'expliquent par le fait que cette étude n'a pas été menée dans l'objectif d'évaluer l'effet de la digoxine (il n'y avait pas de randomisation entre un groupe utilisant de la digoxine et un autre n'en utilisant pas), et que l'analyse a été menée post hoc. Par ailleurs, l'étude AFFIRM ne fournit pas de données concernant les taux de digoxine, la dose de digoxine utilisée et la fonction rénale des patients.

Pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire visant un contrôle de la fréquence ventriculaire (*rate control*), on peut recourir à des antagonistes du calcium, des  $\beta$ -bloquants ou de la digoxine. Depuis longtemps déjà, la digoxine n'est plus considérée comme premier choix dans ce cas-là en raison de sa toxicité, de l'apparition tardive de son effet et de son effet insuffisant sur la fréquence ventriculaire en cas d'effort [voir les Folia de janvier 2004 et la Fiche de transparence "Fibrillation auriculaire"]. Cette analyse confirme que la digoxine ne constitue pas un premier choix dans le traitement de la fibrillation auriculaire; en raison des limites méthodologiques, il n'est pas possible d'affirmer de manière irréfutable que la digoxine augmente réellement le taux de mortalité.

### ANTIBIOTHÉRAPIE EN CAS DE RHINOSINUSITE AIGUË SÉVÈRE

Dans l'article "Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne" des Folia d'octobre 2012, la phrase suivante concernant la rhinosinusite aiguë peut donner lieu à une interprétation erronée: "Lorsqu'une antibiothérapie s'avère nécessaire, par ex. en cas de rhinosinusite sévère (douleur importante, fièvre, état général fort altéré, rougeur et gonflement du visage, symptômes visuels, orbitaux, méningés ou cérébraux), l'antibiotique de premier choix reste, selon les recommandations 2012 de BAPCOC: ...".

Un lecteur fait remarquer qu'en présence de tels symptômes sévères, les antibiotiques proposés s'avèrent insuffisants et qu'une hospitalisation avec une antibiothérapie intraveineuse s'impose.

En présence de symptômes sévères de rhinosinusite aiguë, on procédera en effet systématiquement à une hospitalisation et un traitement intraveineux. Il aurait donc été préférable de mentionner ce qui suit dans l'article: "L'antibiothérapie ne s'est avérée efficace que dans les formes sévères, non compliquées de rhinosinusite (douleur sévère, fièvre, état général fort altéré) et dans les formes compliquées de rhinosinusite (avec aussi rougeur et gonflement du visage, ou symptômes visuels, orbitaux, méningés ou cérébraux). Les formes non compliquées de rhinosinusite avec des symptômes tels que douleur sévère, fièvre ou altération de l'état général peuvent être traitées par des antibiotiques en ambulatoire; selon les recommandations 2012 de BAPCOC, les antibiotiques suivants restent le premier choix...".

### Informations récentes décembre 2012

Pour les « Informations Récentes » de janvier 2013, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de février 2013.

- Il n'y a pas de nouveauté à base de nouveau principe actif.

- L'association à base d'extraits de *Pygeum africanum* et d'ortie (**Prostatonin®**, chapitre 7.2.4.) qui était proposée pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate est retirée du marché. On ne dispose que de très peu de données quant à l'efficacité et l'innocuité de cette préparation [voir Fiche de transparence « Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate »].

- Le vaccin conjugué à 10 valences contre les pneumocoques, **Synflorix®** (chapitre 12.1.2.6.), est retiré du marché. Pour la vaccination des nourrissons et des enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, le Conseil Supérieur de la Santé belge préconise le vaccin conjugué à 13 valences (Prevenar 13®) (voir calendrier vaccinal de base (tableau 12a) dans le Répertoire Commenté des Médicaments).

## LE SYNDROME DE VASOCONSTRICTION CÉRÉBRALE RÉVERSIBLE

Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (*reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS) est un syndrome encore mal connu. Le RCVS se caractérise par des céphalées sévères et récurrentes qui surviennent de manière brutale et explosive en quelques secondes (*thunderclap headache* ou céphalées ictales), et qui sont souvent associées à des nausées, des vomissements, de la photophobie; une vasoconstriction des artères cérébrales est constatée à l'angiographie. Chez la plupart des patients, les céphalées et les anomalies à l'angiographie disparaissent spontanément dans les jours ou semaines qui suivent leur apparition. Des complications neurologiques, telles des convulsions, rarement des hémorragies sous-arachnoïdiennes ou intracérébrales, ou un accident vasculaire cérébral ischémique peuvent survenir. Il est important de faire le diagnostic différentiel avec une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'un anévrisme. C'est pourquoi il est indispensable d'envoyer rapidement le patient vers un service d'urgence afin d'effectuer des examens complémentaires.

Dans plus de la moitié des cas, le RCVS est décrit après un accouchement ou après la prise

de drogues (cannabis, cocaïne, LSD, ecstasy) ou de médicaments ayant un effet adrénérgique ou sérotoninergique comme les amphétamines, les ISRS, les triptans, les dérivés de l'ergot (p.ex. bromocriptine, dihydroergotamine), les  $\alpha$ -sympathicomimétiques (p.ex. pseudoéphédrine, éphédrine). Il n'est pas clairement établi pour le moment si ces substances sont effectivement responsables de la survenue ou du déclenchement de ce syndrome. Chez les patients chez qui on suspecte un RCVS, il est recommandé par mesure de précaution d'arrêter les substances ayant un effet vasoactif. La prise en charge du RCVS est essentiellement symptomatique. L'administration de nimodipine, un antagoniste du calcium, peut être envisagée mais son utilisation est expérimentale. [*Lancet Neurology* 2012;11:906-17 (doi:10.1016/S1474-4422(12)70135-7)]

Afin de pouvoir mieux définir le rôle des médicaments dans la pathogénie du RCVS, il est utile de notifier les suspicions de cas au Centre de pharmacovigilance. Ceci peut se faire au moyen de la « fiche jaune » imprimée ou via la fiche de notification en ligne ([www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be)).

### MESSAGE IMPORTANT

Suite à de récentes restrictions budgétaires, le CBIP se voit confronté à de sérieuses économies sur les frais d'envoi des Folia Pharmacotherapeutica. De ce fait, il n'y aura plus que six envois postaux des Folia Pharmacotherapeutica en 2013. Les Folia Pharmacotherapeutica continueront toutefois à paraître chaque mois sur notre site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be).

Vous pouvez être informés de la parution d'un nouveau numéro des Folia sur notre site Web par le « Folia Express ». Il vous est possible de vous y inscrire gratuitement sur notre site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be) (en cliquant sur « Inscription à Folia Express » en haut à gauche de la page d'accueil).

