

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Septembre 2013
Volume 40
Numéro 8

Prescription et délivrance de médicaments indisponibles en Belgique

> **p. 64**

Traitement prolongé de la thromboembolie veineuse profonde idiopathique par l'acide acétylsalicylique

> **p. 66**

La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) n'est pas recommandée

> **p. 68**

Informations récentes juillet 2013: aflibercept, rifaximine, Cassia senna

> **p. 70**

Bon à savoir: possibilité d'un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas avec les antidiabétiques augmentant l'effet incrétine

> **p. 71**

Pharmacovigilance: mucolytiques: à ne pas utiliser en dessous de l'âge de 2 ans

> **p. 72**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Suite à la mise hors marché des immunoglobulines antitétaniques en Belgique, des explications sur la façon de s'en procurer à partir de l'étranger ont été données dans les Folia de juin 2013. Le présent numéro apporte de plus amples informations sur les possibilités, les procédures et les limites de prescription et de délivrance de médicaments indisponibles en Belgique.

Contrairement à ce que l'on supposait jusqu'à récemment, l'acide acétylsalicylique semble tout de même avoir une place restreinte et bien définie dans le traitement et la prévention des récives de thromboembolie veineuse profonde idiopathique. C'est ce qui ressort de quelques études récentes, comme l'explique le présent numéro des Folia.

Le traitement symptomatique des infections des voies respiratoires chez les enfants de moins de 2 ans devient de plus en plus limité: l'efficacité des médicaments utilisés est loin d'être prouvée, et l'attention est de plus en plus attirée sur leurs effets indésirables. Non seulement, les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, mais les mucolytiques sont désormais aussi contre-indiqués chez les enfants de moins de 2 ans, en raison de leur rapport bénéfice/risque défavorable. Dans cette population vulnérable, l'adage selon lequel on ne perd rien à essayer, est donc de moins en moins adapté .

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Redaction

(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, 8ème 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 (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 (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 (Université Gent), D. Boudry, D. Leyh (Agence
Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paepe (Univer-
siteit 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:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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.

PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE DE MÉDICAMENTS INDISPONIBLES EN BELGIQUE

Il peut arriver qu'un patient ait parfois besoin d'un médicament qui n'est pas disponible en Belgique, mais bien à l'étranger (au sein ou non de l'Union européenne). Suite à la mise hors marché de certains médicaments en Belgique, p. ex. Danatrol® (à base de danazol), nous avons déjà signalé dans les Folia qu'il est possible d'importer à partir de l'étranger [voir Folia d'avril 2013]. L'importation de Tetabuline S/D®, à base d'immunoglobulines antitétaniques spécifiques, a été signalée dans les Folia de juin 2013. Dans le présent article, nous souhaitons apporter quelques explications sur les dispositions légales et les implications pratiques liées à l'importation de médicaments, pour le médecin, le pharmacien ou le patient. Les modalités de remboursement sont également abordées.

Quels médicaments peut-on importer?

Jusqu'à récemment, l'importation d'un médicament enregistré à l'étranger n'était autorisée que s'il n'existait pas en Belgique de médicament enregistré ayant la même forme pharmaceutique ou la même composition qualitative et quantitative en principes actifs.

Suite à une modification de la loi (29/03/2012), il est désormais également possible d'importer de l'étranger des médicaments indisponibles sur le marché belge quoique enregistrés en Belgique. Cette indisponibilité peut être due au fait que la firme titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'ait pas encore commercialisé ce médicament sur

le marché belge, ou lorsque la commercialisation est arrêtée de manière temporaire ou définitive (loi du 25 mars 1964, art. 6quater). Ceci permet de garantir la continuité du traitement nécessaire. Il n'est toutefois pas permis d'importer un médicament dont la délivrance est suspendue ou interdite par arrêté royal ou ministériel en Belgique.

Quelle est la procédure à suivre par le médecin?

Le médecin doit rédiger une prescription au nom du patient, à remettre au pharmacien accompagnée d'une déclaration du médecin complétée et signée de sa main. La déclaration du médecin qui motive la demande peut être rédigée pour une durée de traitement d'un an maximum; pour des traitements plus longs, il convient de renouveler la déclaration. Un document type peut être téléchargé sur www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf (annexe VI de l'A.R. du 14 décembre 2006). Une déclaration doit aussi être rédigée par le médecin pour l'importation en cas d'indisponibilité de médicaments enregistrés, même si le document type n'a pas encore été adapté à la nouvelle réglementation.

Les médicaments destinés à la trousse d'urgence (p. ex. les immunoglobulines antitétaniques) peuvent être importés moyennant une prescription anonyme accompagnée d'une déclaration du médecin mentionnant que le médicament est destiné à la trousse d'urgence [voir Folia de juin 2013].

Quelle est la procédure à suivre par le pharmacien?

Le pharmacien ne peut délivrer une spécialité en provenance de l'étranger (qui est enregistrée dans le pays d'origine) que s'il dispose de la prescription et de la déclaration du médecin. La déclaration du médecin doit être conservée pendant dix ans.

Dans une officine ouverte au public, le pharmacien ne peut constituer une réserve qu'en fonction de la durée du traitement prévue pour le patient concerné (max. un an). Un pharmacien hospitalier peut toutefois constituer une réserve pour un groupe de patients se trouvant sous la responsabilité directe du médecin spécialiste, moyennant une demande écrite et une déclaration du médecin.

Les médicaments importés sont-ils remboursables?

Un certain nombre de ces médicaments indisponibles en Belgique sont remboursables selon des critères bien définis (chapitre IVbis de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables). Une version actuelle de cette liste, ainsi que les critères de remboursement spécifiques, peuvent être consultés sur www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/index.htm ("Réglementation"; cliquer sur "Chapitre IVbis"). Dans le chapitre IVbis, les noms de spécialité ne sont mentionnés qu'à titre informatif, de manière non exhaustive. Si le patient répond aux critères de remboursement, le pharmacien est habilité à appliquer le tiers-payant pour ces médicaments. Le pharmacien mentionnera le numéro d'attestation éventuel sur la prescription et conservera la facture d'achat. Le remboursement au pharmacien ne se fait pas selon la tarification classique mais directement par facturation à la mutualité du patient. Vous retrouverez plus

d'informations à ce sujet sur la page web mentionnée dans le paragraphe précédent.

Les médicaments importés qui ne figurent pas sur la liste du chapitre IVbis ne sont pas remboursables, sauf si la firme a demandé une dérogation (voir commentaires). On peut toutefois faire appel, dans des cas très exceptionnels, au Fonds Spécial de Solidarité (p. ex. dans des situations de maladies rares exigeant des soins continus et complexes, voir www.inami.be/care/fr/infos/solidarity/pdf/fss20060424.pdf).

Quelques commentaires

- Un médicament est considéré par l'INAMI comme indisponible s'il ne peut être livré pendant 4 jours consécutifs.
- En cas d'indisponibilité d'un médicament enregistré en Belgique, une firme peut demander une dérogation dans le but d'importer, sous sa propre responsabilité, un médicament indisponible en Belgique et de le commercialiser pendant une période de 2 ans maximum, éventuellement renouvelable (p. ex. Augmentin/Amoxiclav Sandoz® flacon i.v. 1x1g/200mg; Pentothal® poudre perf. 1x1g). Si la dérogation est accordée, les modalités de remboursement de la spécialité belge restent d'application pour le produit importé. Etant donné qu'il s'agit de situations temporaires, la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables n'est pas adaptée. Les frais de transport sont toujours à charge de la firme.
- Même lorsqu'il s'agit d'un médicament non soumis à prescription dans le pays où il est disponible, le pharmacien ne peut l'importer et le délivrer que s'il dispose d'une prescription nominative et de la déclaration du médecin.

- En cas d'importation à partir d'un pays où le contrôle de qualité des médicaments n'est pas aussi rigoureux qu'en Belgique, la qualité du médicament ne peut pas toujours être garantie. En tant que responsable de la qualité des médicaments qu'il délivre, le pharmacien est en droit de refuser d'importer le médicament, s'il ne dispose pas de suffisamment de garanties concernant la qualité.
- Lorsque l'on prescrit un médicament n'ayant jamais été enregistré en Belgique, on tiendra compte du fait que les preuves d'efficacité pourraient être insuffisantes ou qu'il pourrait y avoir des problèmes d'innocuité. Les médicaments non enregistrés ne sont jamais remboursables, sauf si le médicament figure dans la liste du chapitre IVbis ou en cas d'intervention par le Fonds Spécial de Solidarité (très exceptionnel).
- L'édition annuelle du Répertoire Composé des Médicaments reprend les médicaments commercialisés en Belgique au 1er janvier. Sur notre site Web (www.cbip.be), une mise à jour des nouvelles spécialités commercialisées et des retraits définitifs est effectuée tous les mois. Lorsqu'un médicament n'est pas commercialisé en Belgique, le pharmacien doit vérifier si le médicament n'est pas suspendu ou interdit en Belgique.

TRAITEMENT PROLONGÉ DE LA THROMBOEMBOLIE VEINEUSE PROFONDE IDIOPATHIQUE PAR L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Chez les patients ayant présenté une thromboembolie veineuse profonde idiopathique, c.-à-d. sans facteurs de risque connus, le risque de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant est élevé. Les résultats de deux études récentes, menées chez des patients ayant présenté un premier épisode thromboembolique veineux idiopathique, montrent qu'une faible dose d'acide acétylsalicylique (100 mg par jour) à l'arrêt du traitement anticoagulant classique (héparine, antagoniste de la vitamine K) diminue le risque de récurrence de thromboembolie veineuse profonde ainsi que le risque d'accidents cardio-vasculaires majeurs, et ce sans augmenter le risque d'hémorragie.

Le traitement de la thromboembolie veineuse profonde (TEVP) idiopathique, c.-à-d. sans facteurs de risque connus, consiste généralement en l'administration d'une héparine de faible poids moléculaire pendant 10 jours, suivie d'une anticoagulation orale (généralement par un antagoniste de la vitamine K, en visant un INR entre 2 et 3). Etant donné d'une part le risque élevé de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant et d'autre part le risque d'hémorragie

en cas de poursuite du traitement anticoagulant, il est difficile de déterminer la durée optimale du traitement après un épisode de TEVP idiopathique. *L'American College of Chest Physicians (ACCP)* recommande un traitement anticoagulant pendant au moins 3 mois. Le fait de prolonger le traitement anticoagulant de 3 à 6 mois ne diminue pas le risque de récurrence à l'arrêt des 6 mois de traitement mais augmente le risque d'hémorragie pendant les 3 mois supplémen-

taires de traitement anticoagulant. Chez les patients qui ont un risque de récurrence particulièrement élevé, il peut toutefois être indiqué de prolonger le traitement anticoagulant à vie. Il n'est cependant pas toujours facile de déterminer quels sont les patients chez qui une anticoagulation à vie est indiquée. [*Brit Med J* 2011;342:d3036 (doi:10.1136/bmj.d3036) avec un éditorial *Brit Med J* 2011;342:d2758 (doi:10.1136/bmj.d2758)]

Jusqu'à présent, il était admis que l'acide acétylsalicylique n'avait pas de place dans le traitement des affections thromboemboliques veineuses.

Deux études randomisées contrôlées par placebo parues récemment ont évalué l'effet d'un traitement par l'acide acétylsalicylique (100 mg par jour) instauré après un traitement anticoagulant par héparine et warfarine chez des patients ayant présenté un premier épisode de TEVP idiopathique.

- Dans l'étude WARFASA (402 patients; suivi de 2 ans après un traitement anticoagulant initial de 6 à 18 mois), une diminution statistiquement significative d'environ 50% du taux de récurrences de TEVP a été observée dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique par rapport au placebo (6,6% versus 11,2%), ce qui correspond à une TEVP évitée pour environ 22 patients traités par l'acide acétylsalicylique pendant 2 ans. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les hémorragies majeures. [*N Engl J Med* 2012;366:1959-67 (doi:10.1056/NEJMoa1114238)]
- Dans l'étude ASPIRE (822 patients; suivi de 3 ans après un traitement anticoagulant initial de 6 semaines à 24 mois), l'acide acétylsalicylique a entraîné une

diminution du taux de récurrences de TEVP (critère d'évaluation primaire): 4,8% dans le groupe traité et 6,5% dans le groupe placebo, mais la signification statistique n'a pu être atteinte, probablement en raison du nombre insuffisant de patients inclus suite à l'interruption prématurée de l'étude après la publication de l'étude WARFASA. Par contre, les résultats indiquent une diminution statistiquement significative d'environ 33% (5,2% versus 8%) du taux d'événements cardio-vasculaires majeurs (critère d'évaluation secondaire combinant le taux global de TEVP, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et la mortalité cardio-vasculaire). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les hémorragies majeures. [*N Engl J Med* 2012;367:1979-87 (doi:10.1056/NEJMoa1210384)]

Les auteurs d'un éditorial se rapportant à ces deux études estiment que l'administration d'une faible dose d'acide acétylsalicylique peut être bénéfique pour la prévention à long terme des récurrences de TEVP et des accidents cardio-vasculaires artériels chez des patients ayant présenté un premier épisode de TEVP idiopathique et chez qui la poursuite du traitement anticoagulant (avec le risque d'hémorragie que cela comporte) ne paraît pas justifiée. Le traitement par l'acide acétylsalicylique ne remplace toutefois pas le traitement anticoagulant classique initial, et ne peut donc être envisagé qu'après un traitement par l'héparine puis par des antagonistes de la vitamine K pendant au moins 3 mois. [*N Engl J Med* 2012;367:2039-41 (doi:10.1056/NEJM1211480)]

LA DOUBLE INHIBITION DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE (SRA) N'EST PAS RECOMMANDÉE

Une double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA), consistant généralement en l'administration d'un IECA et d'un sartan, est parfois utilisée. Les auteurs d'une méta-analyse récente d'études menées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension artérielle associée à une néphropathie, concluent que le rapport bénéfice/risque de cette double inhibition du SRA s'avère défavorable par rapport à une monothérapie par un seul médicament agissant sur le SRA. La double inhibition du SRA peut toutefois avoir un effet positif sur des critères d'évaluation intermédiaires tels que la pression artérielle et la protéinurie, ou sur le nombre d'hospitalisations chez des patients insuffisants cardiaques. Elle ne diminue cependant pas la mortalité, même chez les patients insuffisants cardiaques. De plus, un risque accru d'effets indésirables graves, tels qu'une hyperkaliémie et une insuffisance rénale a été constaté. La double inhibition du SRA n'a donc pas de place, pas même dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'hypertension artérielle associée à un diabète ou à une néphropathie.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les sartans et les inhibiteurs de la rénine représentent trois classes d'antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA). Un modèle expérimental chez des rats a montré un renforcement mutuel de l'effet des IECA et des sartans [*Circulation* 1997;96:3072-8], ce qui fut à la base du concept thérapeutique de la double inhibition du SRA. Malgré l'absence de preuves rigoureuses concernant l'efficacité et l'innocuité, ce double traitement (en général par l'association d'un IECA et d'un sartan) est souvent utilisé en cas d'insuffisance cardiaque sévère et en cas d'hypertension artérielle associée à un diabète ou à une néphropathie.

Une double inhibition du SRA peut également être obtenue en associant l'inhibiteur de la rénine aliskirène à un IECA ou à un sartan; ces associations ont récemment été déconseillées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en raison d'un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires et rénaux [voir Folia de juin 2012].

Dans l'édition 2013 du Répertoire Commenté des médicaments, il est écrit: "en cas d'insuffisance cardiaque sévère et de néphropathie, l'association d'un sartan et d'un IECA est parfois utilisée, mais il n'est pas clairement établi si les avantages contrebalancent les risques supplémentaires." Suite à des données récentes, ce message devra être adapté; voici quelques explications.

Néphro- et cardioprotection

Dans des études cliniques, un effet positif a été constaté avec la double inhibition du SRA sur des critères d'évaluation intermédiaires tels que la protéinurie ou la pression artérielle, d'où l'idée qu'une double inhibition du SRA pourrait avoir un effet néphro- et cardioprotecteur. Les résultats de l'étude ONTARGET parue en 2008 [*N Engl J Med* 2008;358:1547-59 (doi:10.1056/NEJMoa0801317) et *Lancet* 2008;372:547-53 (doi:10.1016/S0140-6736(08)61236-2)] mettent toutefois en doute cette hypothèse. Dans cette étude ayant inclus plus de 25.000 participants présentant un risque cardio-

vasculaire élevé, l'association du sartan "telmisartan" avec l'IECA "ramipril" n'a apporté aucun bénéfice en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires, par rapport à une monothérapie par le ramipril [voir Folia de juillet 2008]. De plus, malgré un effet positif sur la protéinurie, la double inhibition du SRA a entraîné plus fréquemment une détérioration de la fonction rénale et la nécessité d'une dialyse rénale; les cas d'hyperkaliémie étaient également plus fréquents.

Insuffisance cardiaque

Dans deux études contrôlées par placebo, environ 7.600 patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère ont été randomisés et ont reçu un placebo ou un sartan, en plus d'un traitement par un IECA. L'étude Val-Heft [*N Engl J Med* 2001;345:1667-75 (doi:10.1056/NEJMoa010713)] a évalué l'ajout de valsartan; l'étude CHARM-Added [*Lancet* 2003;362:767-71 (doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3)] a évalué l'ajout de candésartan. Dans ces deux études, le seul bénéfice observé avec la double inhibition du SRA a été une diminution du nombre d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque, sans influence cependant sur le taux de mortalité. Dans l'étude ASTRONAUT parue récemment, l'ajout d'aliskirène au traitement standard de l'insuffisance cardiaque n'a pas entraîné de diminution de la mortalité, ni du nombre d'hospitalisations [*JAMA* 2012;319:1125-35 (doi:10.1001/jama.2013.1954)]. L'insuffisance cardiaque ne figure pas comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'aliskirène.

Méta-analyse récente

Malgré un effet positif sur des critères d'évaluation intermédiaires, l'efficacité et

l'innocuité d'une double inhibition du SRA à long terme étaient incertaines; ce traitement était néanmoins souvent utilisé. Afin de clarifier cette controverse, une méta-analyse récente [*Br Med J* 2013;346:f360 (doi:10.1136/bmj.f360)] a regroupé les résultats de 33 études randomisées ayant comparé la double inhibition du SRA par rapport à une monothérapie par un IECA, un sartan ou l'aliskirène.

Deux tiers des études incluses ont évalué l'association d'un IECA et d'un sartan, et la durée moyenne des études était de 52 semaines. Les indications du traitement étaient principalement l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle associée à une néphropathie. En comparaison avec la monothérapie, aucun bénéfice significatif n'a été observé avec la double inhibition du SRA en ce qui concerne la mortalité totale et cardio-vasculaire, et ce tant chez les personnes atteintes ou non d'insuffisance cardiaque. En revanche, chez les patients insuffisants cardiaques, la double inhibition du SRA a entraîné une diminution du nombre d'hospitalisations en raison de l'insuffisance cardiaque (32,6 vs. 41,6 %). Par contre, les auteurs d'une revue Cochrane récente n'ont pas constaté de différence significative au niveau du nombre total d'hospitalisations [*Cochrane Database Syst Rev* 2012;4. Art. No.: CD003040 (doi: 10.1002/14651858.CD003040.pub2)].

La double inhibition du SRA semblait également plus fréquemment associée à une hyperkaliémie (9,6 versus 4,9 %), une hypotension (8,7 versus 5,9 %) et une insuffisance rénale (8,3 versus 6,4 %). Un nombre plus élevé de patients ont aussi arrêté prématurément le traitement dans le groupe traité par la double inhibition du SRA.

Ces résultats défavorables obtenus chez des patients rigoureusement surveillés dans le contexte d'études, donnent probablement une sous-estimation des complications survenant dans la pratique quotidienne. La

double inhibition du SRA n'a donc pas de place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ni en cas d'hypertension artérielle associée à un diabète ou à une néphropathie.

Informations récentes juillet 2013: afibercept, rifaximine, Cassia senna

▼: 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.

- L'**afibercept** (**Eylea**®▼, chapitre 16.10.), un inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), est proposé en injection intravitréenne dans le traitement de la forme néovasculaire de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), tout comme le ranibizumab (**Lucentis**®) et le pegaptanib (**Macugen**®) [voir Folia de janvier 2013]. Ses principaux effets indésirables consistent en des troubles oculaires souvent dus à la procédure d'administration (endophtalmie, décollement ou déchirure de la rétine, cataracte traumatique) et des troubles cardio-vasculaires. Dans deux études randomisées, l'efficacité et l'innocuité de l'afibercept (administré toutes les 8 semaines après 3 injections mensuelles initiales) sont apparues comparables à celles du ranibizumab (administré toutes les 4 semaines). L'afibercept n'a probablement pas une meilleure balance bénéfice-risque que le ranibizumab, le traitement de référence dans la DMLA [*Australian Prescriber* 2013;36:32-5 ; *La Revue Prescrire* 2013;33:170-3].

- La **rifaximine** (**Targaxan**®▼; chapitre 11.1.11.3.) est un antibiotique de la famille des rifamycines qui est proposé en prévention des récurrences d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique chronique. La rifaximine n'est quasiment pas résorbée, et agit localement sur la flore intestinale, diminuant ainsi la production d'ammoniac. Les principaux effets indésirables de la rifaximine consistent en un œdème périphérique, une ascite, une anémie, des arthralgies, de la fièvre et des vertiges. Des cas de diarrhée à *Clostridium difficile* ont également été décrits. La place de la rifaximine semble limitée aux patients ne répondant pas suffisamment ou présentant une contre-indication aux autres traitements [*Australian Prescriber* 2012;35:169-71].

- La spécialité **Prunasine**® à base de **Cassia senna**, un dérivé anthraquinonique utilisé comme laxatif, est retirée du marché.

POSSIBILITÉ D'UN RISQUE ACCRU DE PANCRÉATITE ET DE CANCER DU PANCRÉAS AVEC LES ANTIDIABÉTIQUES AUGMENTANT L'EFFET INCRÉTINE

[Voir aussi le communiqué du 14/06/13 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]

L'attention a été récemment attirée dans la presse sur la possibilité d'un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas avec les antidiabétiques augmentant l'effet incrétine; il s'agit des incrétonomimétiques (analogues du GLP-1) exénatide et liraglutide, et des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) linagliptine, saxagliptine, sitagliptine et vildagliptine. La suspicion d'un tel risque n'est pas nouvelle; dans les Folia de janvier 2012 et mai 2013 nous avons mentionné qu'il existait en effet des signaux de pancréatite et de cancer du pancréas (ainsi que de cancer de la thyroïde), mais qu'un lien ne pouvait pas être démontré [voir Folia de janvier 2012 et mai 2013].

Les communications parues récemment dans la presse font suite à un article paru dans le *British Medical Journal (BMJ)* du 10 juin 2013, écrit par un rédacteur du *BMJ* [*BMJ* 2013; 346: f3680 (doi: 10.1136/bmj.f3680)]. Le *BMJ* a lui-même évalué toutes les données disponibles relatives à ce signal, suite à quelques publications récentes qui renforcent le signal de pancréatite et d'un risque potentiel de cancer du pancréas:

- une étude cas-témoins dans laquelle un risque deux fois plus élevé d'hospitalisation pour pancréatite a été observé chez des patients diabétiques qui prenaient de l'exénatide ou de la sitagliptine, par rapport à des patients diabétiques qui ne prenaient pas ces médicaments [*JAMA Internal Medicine* 2013;173:534-39 (doi:10.1001/jamainternmed.20132720);

- des données histologiques indiquant des lésions précancéreuses dans le tissu pancréatique de patients diabétiques qui avaient pris des médicaments augmentant l'effet incrétine [*Diabetes*, publication en ligne le 22 mars 2013].

D'après le *BMJ*, le signal était déjà suffisamment fort depuis plusieurs années pour entamer des études précliniques ou cliniques d'innocuité complémentaires, mais ni les firmes responsables ni les autorités de la santé - à savoir la *Food and Drug Administration (FDA)* américaine et l'*European Medicines Agency (EMA)* - n'ont fait les démarches nécessaires pour entreprendre de telles études.

Suite aux publications récentes parues dans le *JAMA Internal Medicine* et *Diabetes*, la FDA et l'EMA ont toutefois débuté dans le courant de cette année des analyses approfondies de ce signal.

Il n'est pas prouvé actuellement qu'il existe un lien causal entre la prise de ces médicaments augmentant l'effet incrétine et la survenue d'une pancréatite ou d'un cancer du pancréas (et d'un cancer de la thyroïde), mais cette éventualité doit être prise au sérieux. Dans l'attente des avis de la FDA et de l'EMA (voir Note), il convient en cas d'indices de pancréatite (par ex. douleurs abdominales graves) d'arrêter la prise de ces médicaments. Par prudence, il est recommandé de ne pas utiliser ces médicaments chez les patients ayant des antécédents de pancréatite ou chez les patients

présentant des problèmes liés à l'abus d'alcool. Il n'est pas inutile non plus de rappeler que pour cette classe de médicaments, il n'existe pas (encore) de preuves d'un effet favorable sur les complications à long terme du diabète.

Note

L'EMA a achevé son évaluation le 26 juillet 2013 et conclut qu'il n'existe pour le moment

aucune preuve d'un lien causal entre les anti-diabétiques concernés et une pancréatite ou un cancer du pancréas (via www.ema.europa.eu, cliquez "Document search", mot-clé: "GLP-1 therapies"). Le signal subsiste toutefois. L'EMA attend les résultats d'études en cours avant de prendre une décision. Les mêmes mesures de précaution restent toutefois toujours d'application.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

MUCOLYTIQUES: A NE PAS UTILISER EN DESSOUS DE L'AGE DE 2 ANS

Après avoir procédé à une réévaluation des mucolytiques, l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps) recommande d'éviter l'utilisation des formes orales d'acétylcystéine, de carbocystéine et de bromhexine, comme mucolytique en cas d'infection des voies respiratoires chez les enfants de moins de 2 ans. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités contenant ces médicaments seront adaptés dans ce sens.

Cette recommandation se fonde sur les raisons suivantes.

- Il n'y a pas de preuves d'efficacité justifiant l'utilisation de ces mucolytiques dans les infections aiguës des voies respiratoires supérieures ou inférieures chez les enfants.
- Des cas de réactions paradoxales avec obstruction bronchique et parfois une toux persistante, ont été rapportés suite à l'administration à de jeunes enfants d'acétylcystéine ou de carbocystéine. C'est chez les jeunes enfants que le risque d'obstruction

bronchique en cas d'utilisation de mucolytiques est le plus important car ils n'ont que de faibles capacités d'élimination des glaires.

- On ne dispose pas d'études pharmacocinétiques, ni d'études de recherche de doses (*dose-finding studies*).

[Voir aussi communiqué de l'afmps du 31/05/13 (via www.fagg-afmps.be/fr/news/news_mucolytiques.jsp)].

En cas de toux productive chez un jeune enfant, il faut toujours en rechercher la cause. Il s'agit généralement d'une infection aiguë des voies respiratoires spontanément résolutive et la toux n'exige pas en soi de traitement médicamenteux. Les antitussifs et l'expectorant guaifénésine sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans [voir Folia de mars 2013]. Augmenter la prise de boissons, humidifier l'air, relever la tête et tapoter au niveau de la poitrine sont des mesures qui peuvent apporter un soulagement.

Erratum

Dans le chapitre 5.2.3. Antithyroïdiens du Répertoire Commenté des Médicaments, une erreur s'est glissée dans la rubrique « Précautions particulières ». Il convient de lire:

- *Possibilité d'une diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K lors de la normalisation de la fonction thyroïdienne (au lieu de lorsque l'hypothyroïdie se corrige).*

