

Folia

Pharmaco- therapeutica

Prise en charge médicamenteuse
des troubles bipolaires

> **p. 10**

Réaction du CBIP à une
publication de *La Revue Prescrire*

> **p. 15**

Informations récentes janvier 2014:
ingénol mébutate, iopamidol,
tafamidis

> **p. 16**

Risque thromboembolique
veineux des contraceptifs à base
d'un progestatif seul

> **p. 17**

Pharmacovigilance: risque
d'entéropathie sévère avec
l'olmésartan

> **p. 18**

Périodique mensuel
Février 2014
Volume 41
Numéro 2

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Même en cas de prise en charge thérapeutique optimale, le trouble bipolaire est souvent une pathologie lourde tant pour le patient lui-même que pour son entourage. C'est pourquoi le présent numéro aborde brièvement les différentes possibilités de prise en charge non médicamenteuse, et de manière plus approfondie les possibilités de prise en charge médicamenteuse, en fonction du tableau clinique du trouble bipolaire.

En complément aux informations fournies récemment concernant le risque thromboembolique lié à l'association de cyprotérone + éthinyloestradiol d'une part, et aux contraceptifs estroprogestatifs oraux d'autre part, le présent numéro propose une évaluation du risque de thromboembolie veineuse lié aux contraceptifs ne contenant qu'un progestatif.

En réaction à une publication de *La Revue Prescrire*, le CBIP formule quelques réflexions au sujet de la "liste noire" des médicaments qui, selon la rédaction de *La Revue Prescrire*, devraient être retirés du marché. Il n'est pourtant pas simple d'émettre un jugement nuancé sur un médicament à un moment où il n'existe pas encore suffisamment de preuves pour pouvoir déterminer si celui-ci constitue un atout utile.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)

administration@cbip.be (à propos des change-
ments 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, A. Crepel, P. De
Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Univer-
siteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé), 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.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DES TROUBLES BIPOLAIRES

Les troubles bipolaires (appelés auparavant troubles maniaco-dépressifs) sont caractérisés par des épisodes récidivants de manie/hypomanie et de dépression. Une prise en charge psychosociale globale est essentielle. Un traitement médicamenteux permet en outre chez beaucoup de patients de contrôler les épisodes maniaques et dépressifs, et d'éviter de nouveaux épisodes, mais la maladie reste pesante pour beaucoup de patients. Le lithium est un bon premier choix pour beaucoup de patients, aussi bien dans les épisodes maniaques aigus que dans la prévention de nouveaux épisodes, et ce malgré la nécessité d'un monitoring régulier. L'arsenal thérapeutique comprend en outre des antipsychotiques, des antidépresseurs, l'acide valproïque, la carbamazépine et la lamotrigine. Le présent article discute de la place de ces médicaments dans la prise en charge des épisodes maniaques et dépressifs et dans le traitement d'entretien des troubles bipolaires.

Symptômes, classification et diagnostic

Les troubles bipolaires (appelés auparavant troubles maniaco-dépressifs) sont caractérisés par des épisodes récidivants de manie/hypomanie et de dépression, en alternance avec des périodes peu ou asymptomatiques. On parle d'un *épisode maniaque* en présence pendant au moins une semaine d'une désinhibition associée entre autres à de l'agitation ou une irritabilité, une logorrhée (parole abondante), une activité accrue et une réduction du besoin de sommeil, et dans les cas sévères, à des symptômes psychotiques (p. ex. mégalomanie) nécessitant souvent une hospitalisation. Lors d'un *épisode d'hypomanie*, les symptômes sont moins prononcés et de plus courte durée, et il n'y a pas de perte de contact avec la réalité ni de symptômes psychotiques. Les *épisodes dépressifs* sont généralement plus longs que les épisodes maniaques. Bien que la (l'hypo) manie soit associée à une créativité accrue, les troubles bipolaires ont un impact négatif sur la vie du patient, et comportent un risque important de suicide.

Les troubles bipolaires sont subdivisés de la façon suivante.

- Trouble bipolaire de type 1, caractérisé par l'apparition d'au moins 1 épisode maniaque ou mixte (c.-à-d. présence simultanée de symptômes maniaques et dépressifs); la prévalence durant la vie entière, c.-à-d. la probabilité d'être atteint par la maladie au cours de sa vie, est estimée à 0,6 %;
- Trouble bipolaire de type 2, caractérisé par l'apparition d'au moins 1 épisode d'hypomanie mais sans survenue d'épisode maniaque, et d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs; la prévalence durant la vie entière est estimée à 0,4 %.

La plupart des patients se rétablissent après le premier épisode, mais 80 % des patients récidivent dans les 5 à 7 ans; la plupart des patients présentent trois épisodes ou plus sur une période de 20 ans.

On parle de « troubles bipolaires à cycles rapides » lorsqu'au moins quatre épisodes maniaques, hypomaniaques et/ou dépressifs surviennent en une seule année; c'est le cas chez environ 15 à 20 % des patients atteints de troubles bipolaires.

Le diagnostic d'un trouble bipolaire est souvent posé tardivement, d'une part en raison du caractère unipolaire de l'affec-

tion au départ chez de nombreux patients, ne se manifestant que par des dépressions récidivantes, et d'autre part par le fait que les épisodes (hypo)maniaques ne sont pas toujours reconnus au départ.

Prise en charge non médicamenteuse

Une prise en charge psychosociale est essentielle. Certaines formes (thérapie comportementale cognitive, thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux, et thérapie familiale) se sont avérées utiles en complément à un traitement médicamenteux dans le traitement d'entretien et dans la prise en charge des épisodes dépressifs. L'objectif de la psychothérapie est entre autres de faire comprendre et accepter la maladie par le patient et ses proches, d'améliorer les relations familiales, de reconnaître précocement de nouveaux épisodes, de mieux gérer le stress, et de maintenir un mode de vie régulier (p. ex. un rythme jour/nuit régulier). Une bonne psychothérapie permet aussi d'influencer favorablement l'observance du traitement. Il convient aussi d'être attentif aux facteurs déclenchants (p.ex. des événements stressants) et aux comorbidités (p.ex. anxiété, troubles de l'alimentation ou abus d'alcool ou de drogues).

Prise en charge médicamenteuse

Les études sur la prise en charge médicamenteuse des troubles bipolaires ont surtout été menées dans les troubles bipolaires de type 1, et se focalisent principalement sur les épisodes maniaques. La durée de la plupart des études concernant la manie était tout au plus de 3 à 6 semaines, alors que chez de nombreux patients, un traitement plus long est nécessaire. Il n'est pas simple d'extrapoler les résultats obtenus chez les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1 à des patients présentant unique-

ment une hypomanie ou de légères fluctuations de l'humeur, ni d'évaluer l'efficacité du traitement dans la pratique quotidienne. Bon nombre des médicaments proposés ici peuvent provoquer des effets indésirables graves, et ce risque est encore majoré en cas de thérapie combinée. Une thérapie combinée sera cependant nécessaire chez bon nombre de patients. Le lithium, l'acide valproïque et la carbamazépine ont une marge thérapeutique-toxique étroite et exigent un monitoring régulier des concentrations plasmatiques et de paramètres tels que les fonctions rénale, hépatique et/ou thyroïdienne et la formule sanguine. En ce qui concerne les effets indésirables, les interactions et les précautions d'usage, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments.

Le **tableau** ci-dessous donne un aperçu des médicaments utilisés dans les épisodes maniaques ou hypomaniaques aigus, dans la dépression bipolaire et comme traitement d'entretien en prévention de nouveaux épisodes. Quelques commentaires sont donnés dans le texte qui suit.

Traitement d'un épisode maniaque ou hypomaniaque aigu

- Il convient d'optimiser un éventuel traitement d'entretien déjà instauré, et d'être attentif à l'observance du traitement. En cas d'épisode maniaque léger, il n'est pas toujours nécessaire d'instaurer un traitement médicamenteux ou d'ajouter d'autres médicaments au traitement d'entretien. Les épisodes mixtes sont traités comme des épisodes maniaques.

- Lors de l'apparition d'un épisode maniaque aigu, les antidépresseurs doivent être arrêtés vu le risque d'aggravation de la situation. La situation est moins claire en cas d'hypomanie.

Tableau: Médicaments utilisés en cas des troubles bipolaires.

Épisode maniaque ou hypomaniaque aigu, et épisode mixte	<ul style="list-style-type: none"> - Premier choix : <ul style="list-style-type: none"> • Lithium: en particulier en l'absence de symptômes psychotiques et lorsqu'on prévoit un traitement d'entretien • Antipsychotiques: en particulier en cas d'épisode maniaque sévère associé à des symptômes psychotiques • Acide valproïque: probablement surtout en cas d'épisodes mixtes - Second choix: carbamazépine
Épisode dépressif aigu en cas de trouble bipolaire (dépression bipolaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Lithium - Antipsychotiques (la quétiapine étant la plus étudiée) - Antidépresseurs: leur place est controversée. <ul style="list-style-type: none"> • trouble bipolaire de type 1: antidépresseur toujours en association avec un médicament antimaniaque; arrêter l'antidépresseur dès que les symptômes sont sous contrôle • trouble bipolaire de type 2: antidépresseur éventuellement en monothérapie moyennant une surveillance quant à l'apparition d'un épisode maniaque - Acide valproïque, lamotrigine: place imprécise
Prévention de nouveaux épisodes	<ul style="list-style-type: none"> - Premier choix: lithium: prévention des épisodes maniaques et dépressifs - Alternatives possibles: <ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques (la quétiapine et l'olanzapine étant surtout étudiées): prévention de nouveaux épisodes chez les patients qui ont bien répondu au médicament lors d'un épisode aigu (quétiapine: prévention des épisodes maniaques et dépressifs; olanzapine: prévention des épisodes maniaques) • Acide valproïque (surtout en association au lithium): prévention des épisodes maniaques • Carbamazépine: prévention des épisodes maniaques • Lamotrigine: prévention des épisodes dépressifs • Antidépresseurs: uniquement en cas de trouble bipolaire de type 2 comme traitement d'entretien éventuel, moyennant une surveillance quant à l'apparition d'un épisode maniaque

- Le *lithium*, les *antipsychotiques* et l'*acide valproïque* sont des médicaments de premier choix en cas d'épisodes maniaques; la *carbamazépine* n'est pas un premier choix vu les preuves d'efficacité limitées et le risque d'interactions (effet inducteur enzymatique): voir tableau.

- Le lithium reste le premier choix pour de nombreux patients présentant des épisodes maniaques, notamment vu les preuves rigoureuses d'un risque moindre de nouveaux épisodes en cas de poursuite du traitement (voir plus loin). Avec le lithium, un effet ne sera obtenu que 6 à 10 jours après l'instauration du traitement. En phase maniaque, le lithium doit être titré jusqu'à une

concentration de 0,8 à 1,0 mmol/l (d'après certaines sources jusqu'à 1,2 mmol/l, mais avec un risque accru d'effets indésirables).

- Les antipsychotiques agissent plus rapidement que le lithium, et peuvent dès lors aussi être associés au lithium pendant une courte période pour surmonter la phase aiguë. L'association d'antipsychotiques au lithium augmente le risque de syndrome malin des antipsychotiques.

- Pendant les premiers jours, une *benzodiazépine* peut être associée pendant une courte période en cas d'agitation ou d'insomnie, mais les benzodiazépines n'exercent aucun effet sur les principaux symptômes de manie.

Traitement d'un épisode dépressif aigu

- Lors d'un épisode dépressif aigu en cas de trouble bipolaire (dépression bipolaire), il convient aussi d'optimiser un éventuel traitement d'entretien déjà instauré.

- Le traitement de la dépression bipolaire est un défi, vu le peu de traitements ayant une efficacité prouvée et le pourcentage important de patients résistant au traitement. Le *lithium*, les *antipsychotiques* et les *antidépresseurs* sont proposés; la place de l'*acide valproïque* et de la *lamotrigine* n'est pas claire: voir tableau.

- L'effet du lithium en cas d'épisode dépressif aigu est moins marqué que dans l'épisode maniaque aigu. Le lithium a cependant ici aussi une place, vu les effets bénéfiques prouvés à long terme (voir plus loin). Un délai de 6 à 8 semaines est nécessaire avant d'obtenir un effet. Il existe moins de données sur les concentrations plasmatiques thérapeutiques dans l'épisode dépressif aigu, mais les recommandations sont probablement les mêmes que dans l'épisode maniaque aigu.
- Plusieurs antipsychotiques ont été étudiés dans la dépression bipolaire, avec des résultats divergents. Il existe des données en faveur d'un effet symptomatique favorable, surtout avec la quétiapine. La rapidité de l'effet peut avoir un intérêt.
- L'utilisation des antidépresseurs dans la dépression bipolaire est controversée. Il n'y a pas de preuves convaincantes d'une efficacité dans la dépression bipolaire (des données indiquent que la paroxétine n'est pas efficace dans ce contexte). De plus, il est suggéré que les antidépresseurs (probablement surtout les antidépresseurs tricycliques et la venlafaxine) peuvent provoquer un épi-

sode maniaque ou des cycles rapides; les antidépresseurs doivent dès lors toujours être associés à un médicament antimaniaque (lithium, acide valproïque ou un antipsychotique), certainement chez les patients présentant un trouble bipolaire de type 1.

Traitement d'entretien en prévention d'un nouvel épisode

- La décision d'instaurer un traitement d'entretien dépend entre autres du nombre et de la gravité des épisodes maniaques ou dépressifs déjà survenus.

- Le *lithium* reste la base du traitement préventif à long terme des troubles bipolaires étant donné qu'un effet préventif a été démontré tant sur les épisodes maniaques que sur les épisodes dépressifs; d'autres médicaments proposés sont: des *antipsychotiques*, la *carbamazépine*, la *lamotrigine*, l'*acide valproïque* et des *antidépresseurs* (ces derniers uniquement dans le trouble bipolaire de type 2): voir tableau.

- Le lithium est le seul médicament pour lequel il existe des indices d'une diminution du risque de suicide, et des preuves viennent encore d'être apportées récemment dans une méta-analyse. La nécessité d'un monitoring régulier et le risque d'effets indésirables parfois graves et d'interactions peuvent compliquer le traitement à long terme. On vise des concentrations plasmatiques entre 0,4 et 1,0 mmol/l (au moins 0,6 mmol/l en cas d'épisodes maniaques prédominants ou lorsque le patient reçoit pour la première fois du lithium comme traitement d'entretien).
- La place des antipsychotiques dans le traitement à long terme n'est pas claire. Dans quelques études (surtout avec la

quétiapine et l'olanzapine), un effet préventif sur de nouveaux épisodes a été observé en cas de poursuite du traitement chez des patients ayant réagi favorablement au traitement en phase aiguë. Ces études qui utilisent une « méthodologie d'enrichissement » doivent être évaluées de manière critique: dans ces études, l'effet à long terme n'est examiné que chez des patients ayant répondu favorablement au médicament en phase aiguë; cette sélection peut mener à une surestimation de l'importance de l'effet et de l'extrapolation des résultats. Les antipsychotiques entraînent à long terme un risque de dyskinésie tardive et de perturbations métaboliques (tels que prise de poids, hypertension artérielle, hyperlipidémie et hyperglycémie); un contrôle régulier des paramètres métaboliques est recommandé [voir Folia de mars 2013]. Les préparations dépôt à base d'antipsychotiques ne sont pas recommandées en routine; elles peuvent être utilisées chez des patients ayant répondu favorablement à un traitement oral, mais qui récidivent en raison d'une mauvaise observance du traitement.

- La durée optimale du traitement n'est pas clairement établie. Pour beaucoup de patients il s'agit d'un traitement à vie. Si l'on décide d'arrêter le traitement, il convient de le faire de manière progressive. Ceci est surtout important pour le lithium qui est associé à un risque élevé de récurrences en cas d'arrêt brutal.

Grossesse et troubles bipolaires

La grossesse et la période du postpartum sont associées à un risque accru de récurrence. Les épisodes maniaques et dépressifs eux-mêmes exposent le fœtus à des

risques importants, mais les médicaments utilisés pour contrôler ou prévenir de nouveaux épisodes comportent aussi des risques potentiels (tératogénicité, complications chez le nouveau-né, conséquences néfastes pour l'enfant à long terme). C'est pourquoi il convient de discuter, en concertation avec la femme ainsi qu'avec une équipe spécialisée, la manière la plus optimale de traiter, et ceci bien à temps, de préférence déjà avant la conception.

Avec l'acide valproïque surtout, mais également avec la carbamazépine, la lamotrigine, le lithium et la paroxétine, il existe des preuves plus ou moins nombreuses d'une tératogénicité. Avec l'acide valproïque, certaines données indiquent également des conséquences néfastes à long terme sur le développement neurologique de l'enfant. Avec les autres antidépresseurs et les antipsychotiques, on ne dispose pas suffisamment de données pour se prononcer quant à un risque de malformations congénitales majeures, mais un tel risque ne peut être exclu; des complications néonatales peuvent survenir avec tous les antipsychotiques et antidépresseurs. Dans toutes les sources consultées, il est recommandé dans la mesure du possible d'éviter l'acide valproïque pendant toute la durée de la grossesse, et une contraception est recommandée en cas de traitement par l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer. Quel que soit le médicament utilisé, un contrôle encore plus régulier qu'en dehors d'une grossesse est nécessaire chez les femmes enceintes.

Note

Les références peuvent être consultées sur notre site Web www.cbip.be

RÉACTION DU CBIP À UNE PUBLICATION DE LA REVUE PRESCRIRE

La revue indépendante française *La Revue Prescrire* a publié début 2013, sous le titre « *Pour mieux soigner: des médicaments à écarter* », une liste¹ de médicaments disponibles en France qui, selon la rédaction de *Prescrire*, devraient être retirés du marché. Il s'agit de médicaments dont le rapport bénéfice/risque est négatif, avec pour chacun de ces médicaments un commentaire précis sur leurs avantages et inconvénients. Ce document a été rendu public et a suscité un grand intérêt au sein de la presse grand public en France.

Bien que le CBIP soutienne pleinement *La Revue Prescrire* dans ses efforts pour diffuser une information indépendante sur les médicaments, la rédaction du CBIP émet toutefois quelques réserves vis-à-vis de cette « liste noire ». Elle en a fait part dans un courrier des lecteurs, signé par les rédacteurs en chef du CBIP, qui a été publié dans le numéro d'octobre 2013 de *La Revue Prescrire*², et dont nous résumons ci-dessous les principaux points.

- Le CBIP partage entièrement l'avis que les médicaments obsolètes, dont le rapport bénéfice/risque est négatif, doivent être retirés du marché sans délai.
- De même, pour certains produits plus récents dont les risques supplémentaires paraissent évidents (comme pour le fénofibrate ou le nimésulide) et pour lesquels il existe des alternatives plus sûres, ou pour des médicaments dont l'effet n'a pas été suffisamment prouvé (comme l'aliskirène), le CBIP partage aussi l'avis

de la rédaction de *Prescrire*, à savoir qu'il est préférable de ne pas les utiliser.

- Le CBIP estime toutefois, contrairement à la rédaction de *Prescrire*, que des médicaments de deuxième choix peuvent parfois avoir une place dans certains cas spécifiques, comme par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication au traitement standard qui est en principe à privilégier.
- Etant donné que l'enregistrement de nombreux médicaments récents ne repose que sur des études contrôlées par placebo, sans que l'on dispose d'études comparatives ou d'études menées dans la pratique journalière, il est souvent difficile de déterminer leur place par rapport au traitement standard utilisé depuis longtemps. De plus, les données disponibles sur ces médicaments ne concernent généralement que des critères d'évaluation intermédiaires, et non des critères d'évaluation cliniquement pertinents: c'est le cas, par exemple, de certains antidiabétiques récents, dont l'effet sur le contrôle de la glycémie a été prouvé mais dont l'impact sur les complications liées au diabète n'a pas été étudié. Le CBIP ne partage toutefois pas l'avis de la rédaction de *Prescrire* selon laquelle les médicaments pour lesquels on ne dispose pas de telles données devraient être immédiatement retirés du marché. En l'absence de preuves d'infériorité de ces médicaments, et tant qu'il n'y a pas de preuves de leur supé-

1 Document pouvant être téléchargé librement, sous forme de fichier pdf, sur www.prescrire.org/fr/3/31/48400/0/NewsDetails.aspx

2 *La Revue Prescrire* 2013 ;33(360):792-5.

riorité, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'avec la prudence requise et seulement dans certains cas sélectionnés. S'il apparaît, lors d'études ultérieures, que ces nouveaux médicaments ont une plus-value sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents, ils peuvent devenir de précieuses options dans l'arsenal thérapeutique.

En résumé, on peut dire que le CBIP soutient pleinement la rigueur méthodologique avec laquelle *La Revue Prescrire* rédige ses dossiers depuis des décennies. La rédaction du CBIP estime toutefois que, dans certains cas, les conclusions formulées par notre organisation-sœur méritent d'être plus nuancées.

Informations récentes janvier 2014

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- **L'ingénol mébutate (Picato®▼)**; chapitre 15.12.), une substance extraite de la plante *Euphorbia peplus*, est utilisé sous forme de gel pour le traitement local des kératoses actiniques chez l'adulte (gel à 150 µg/g pour le visage; gel à 500 µg/g pour le reste du corps). Le mécanisme d'action de l'ingénol mébutate n'est pas clairement élucidé. L'application d'ingénol mébutate ne provoque pendant la première semaine qu'une irritation cutanée, mais celle-ci est suivie après 8 semaines, d'une réduction des lésions actiniques. Le gel d'ingénol mébutate ne peut pas être appliqué sur les muqueuses ni autour des yeux. On ne dispose pas d'études comparatives directes avec d'autres traitements locaux tels que le fluorouracil, mais leur efficacité à court terme semble assez comparable. Avec l'ingénol mébutate, il ressort toutefois d'études de suivi qu'environ 50% des patients ayant

bien répondu après 8 semaines présentent des récurrences après un an. Par rapport au fluorouracil, l'ingénol mébutate a l'avantage de ne nécessiter que 3 applications (1 application par jour pendant 3 jours consécutifs), mais son coût est beaucoup plus élevé. Le gel doit être conservé au frigo.¹

- **L'iopamidol (Iopamigita®)**; chapitre 19.1.1.3.) est un agent de radiodiagnostic iodé de faible osmolalité non ionique, avec des propriétés comparables à celles des autres substances de cette classe.

- Le **tafamidis (Vyndaqel®▼)**; chapitre 20.3.) est un médicament orphelin proposé dans le traitement de l'amylose à transthyréline, une maladie congénitale rare caractérisée par des dépôts de substance amyloïde, avec polyneuropathie et cardiomyopathie. Il existe très peu de données concernant son efficacité et son innocuité.²

¹ *Australian Prescriber* 2013;36:65

² *La Revue Prescrire* 2012; 32: 808-810

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX DES CONTRACEPTIFS À BASE D'UN PROGESTATIF SEUL

Chez les femmes avec un risque élevé de thromboembolie veineuse profonde, un contraceptif à base d'un progestatif seul est généralement considéré comme un bon choix. Des données observationnelles récentes n'indiquent pas de risque accru de thromboembolie veineuse profonde avec la minipule progestative, le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel et l'implant sous-cutané à base d'étonogestrel par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale. Les progestatifs injectables (piqûre contraceptive) pourraient toutefois augmenter le risque de TEVP.

On a beaucoup parlé ces derniers temps du risque de thromboembolie veineuse profonde (TEVP) associé aux contraceptifs estroprogestatifs [voir Folia de février 2013 et communiqué du 29/11/13 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web] et la question se pose de savoir comment se positionnent les contraceptifs à base d'un progestatif seul à cet égard.

Les données sur le risque thromboembolique des contraceptifs à base d'un progestatif seul sont beaucoup moins nombreuses que pour les contraceptifs à base d'estroprogestatifs. L'Organisation Mondiale de la santé (OMS) et les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) optent néanmoins pour un progestatif en monothérapie comme contraceptif chez les femmes qui présentent des facteurs de risque cardio-vasculaires ou qui ont des antécédents ou des facteurs de risque de TEVP¹. Ces recommandations reposent d'une part sur le fait que les contraceptifs à base d'un progestatif seul exercent peu d'effets sur la coagulation, la pression artérielle et les taux lipidiques, et d'autre part sur les résultats de plusieurs études épidémiologiques

à large échelle dans lesquelles l'utilisation de contraceptifs à base d'un progestatif seul n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative du risque d'accident cardio-vasculaire ou de TEVP.

Deux publications apportent des données supplémentaires sur le risque de TEVP associé aux contraceptifs à base d'un progestatif seul.

- Une étude danoise de cohorte n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque de TEVP avec le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel, ni avec l'implant sous-cutané à base d'étonogestrel par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale.²
- Une méta-analyse de 8 études observationnelles a évalué le risque de TEVP associé à l'utilisation de contraceptifs à base d'un progestatif seul³. Les résultats indiquent que globalement, ces contraceptifs ne sont pas associés à un risque accru de TEVP par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale. Les résultats d'une

¹ *MMWR Early Release* 2010;59:1-86

² *BMJ* 2012;344:e2990 (doi: 10.1136/bmj.e2990)

³ *BMJ* 2012;345:e4944 (doi: 10.1136/bmj.e4944)

analyse de sous-groupes selon la voie d'administration utilisée (orale, intra-utérine ou injectable) indiquent que les progestatifs par voie orale (mini-pilule progestative) et le dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel n'augmentent pas le risque de TEVP par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale, mais que ce risque était deux fois plus élevé avec les progestatifs injectables (piqûre contraceptive).

Les résultats de ces études non randomisées doivent toutefois être interprétés avec prudence.

Ces résultats apportent donc des arguments supplémentaires en faveur du choix d'un contraceptif à base d'un progestatif seul chez les femmes avec un risque élevé de TEVP qui souhaitent une contraception. La prudence s'impose toutefois, en particulier avec la piquûre contraceptive, chez les femmes avec un risque très élevé de TEVP.

Communiqué par le Centre de pharmacovigilance

RISQUE D'ENTÉROPATHIE SÉVÈRE AVEC L'OLMÉSARTAN

Une diarrhée, généralement transitoire, est un effet indésirable potentiel des sartans. La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a publié récemment un avertissement concernant un risque d'entéropathie grave (*severe sprue-like enteropathy*) avec l'olmésartan¹. Cet avertissement repose principalement sur une série de 22 cas d'entéropathie survenue chez des patients traités par l'olmésartan, publiée dans *Mayo Clinic Proceedings*². Les patients présentaient une diarrhée sévère avec une perte de poids importante; une atrophie des villosités a été constatée à la biopsie. Chez tous les patients, l'arrêt du traitement a entraîné l'arrêt de la diarrhée et un gain de poids, ainsi qu'une amélioration des lésions histologiques au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle.

Le mécanisme à l'origine de cet effet indésirable n'est pas clair. L'incidence n'est pas connue mais est probablement faible. L'entéropathie peut survenir des mois voire des années après le début du traitement.

En cas de troubles intestinaux sévères chez des patients sous olmésartan, il est important de penser au sartan comme cause possible, et d'envisager l'arrêt du traitement et le choix d'un autre traitement; rien n'indique pour le moment que cette entéropathie sévère puisse survenir avec d'autres sartans. Afin de disposer de plus d'informations sur cet effet indésirable, il est aussi important de signaler au Centre belge de Pharmacovigilance les cas d'entéropathie sous olmésartan.

1 www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm

2 *Mayo Clinic Proceedings* 2012;87:732-8

