

Folia

Pharmacotherapeutica

Médicaments homéopathiques

> **p. 91**

Traitement intensif du diabète
de type 2

> **p. 94**

Informations récentes octobre 2010

> **p. 97**

En bref: traitement
médicamenteux en prévention
des céphalées de tension

> **p. 98**

Pharmacovigilance:
finastéride: risque de cancer
du sein chez l'homme ?

> **p99**

Périodique mensuel
Novembre 2010
Volume 37
Numéro 11

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Les produits homéopathiques ont en Belgique le statut de médicament. Depuis début octobre, le premier médicament homéopathique est maintenant aussi "autorisé". Pour les médicaments homéopathiques "autorisés", une indication peut être revendiquée mais les critères sur lesquels cela se base sont déterminés au cas par cas et différent des critères exigés pour l'autorisation des médicaments « classiques » (allopathiques). Contrairement aux médicaments « classiques », des études cliniques rigoureuses ne sont pas requises avec les produits homéopathiques pour apporter la preuve de leur efficacité. Ceci est regrettable. Le présent numéro des Folia discute de certains aspects généraux des produits homéopathiques.

Ces derniers temps, de plus en plus de données suggèrent qu'un traitement « très intensif » d'un certain nombre de facteurs influençant le pronostic du diabète de type 2 n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à un traitement « intensif », mais au contraire donne lieu à plus d'effets indésirables. Ce numéro des Folia discute des études sur lesquelles repose cette conclusion. Il est toutefois très important chez les patients diabétiques d'être particulièrement attentif non seulement au contrôle adéquat de la glycémie, mais aussi des autres facteurs de risque cardio-vasculaires tels que le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

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

Administration et problèmes techniques

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

COMITE DE REDACTION

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

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

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

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

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

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

MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

Actuellement, les médicaments homéopathiques sont « notifiés » auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), c.-à-d. que tous les médicaments homéopathiques sont inventoriés et doivent répondre à des normes strictes de qualité. Cette “notification” ne prend cependant pas en compte l'efficacité. Il s'agit d'une phase préliminaire avant que les médicaments homéopathiques ne soient « enregistrés » ou « autorisés ». Les procédures d'enregistrement des médicaments homéopathiques sont déterminées dans une Directive européenne qui a été transposée en 2006 dans un arrêté royal belge; les normes diffèrent de celles exigées pour les médicaments « classiques ». Les premières procédures d'enregistrement suivant ces nouvelles règles sont actuellement en cours (la procédure est terminée pour un médicament homéopathique, situation au 1^{er} octobre 2010).

Comme pour tout traitement, les données concernant les preuves d'efficacité doivent reposer sur les résultats d'études cliniques rigoureuses; les témoignages personnels d'un effet favorable ne sont pas suffisants, entre autres en raison du rôle important que peut jouer l'effet placebo. En conclusion, on ne peut que constater à l'heure actuelle qu'il n'existe pas de preuves valables que les produits homéopathiques soient plus efficaces qu'un placebo.

Introduction

L'homéopathie repose sur le principe de similitude (“similia similibus curentur”): ce principe énonce qu'une substance occasionnant certains symptômes chez une personne en bonne santé, est en mesure de combattre ces mêmes symptômes chez un malade. Les médicaments homéopathiques sont préparés à partir d'un extrait concentré d'origine minérale, chimique, végétale, animale ou humaine (“teinture-mère” ou “souche homéopathique”). Cet extrait est dilué par étapes, tout en étant bien secoué (“potentialisation” ou “dynamisation”), p. ex. par étapes de 1/100 (mention “C”, synonyme “CH”, ou “K”, selon la méthode de dilution utilisée). A partir d'un certain niveau de dilution, il est très peu probable que l'extrait dilué contienne encore une seule molécule de la teinture-mère; on s'appuie alors en homéopathie sur le prin-

cipe de la mémoire, c.-à-d. sur l'idée que le solvant, p. ex. l'eau, garde « mémoire », grâce à la dynamisation, de la substance avec laquelle il a été en contact.

Statut des produits homéopathiques

En Belgique, tous les produits homéopathiques ont le statut de “médicament”: ils ne peuvent de ce fait être vendus qu'en pharmacie. Tous les médicaments homéopathiques actuellement disponibles en Belgique sont « notifiés » auprès de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Ceci signifie que l'AFMPS vérifie s'ils répondent bien à certaines normes de qualité: (1) le fabricant doit suivre la recommandation des “Bonnes Pratiques de Fabrication” et (2) le procédé de fabrication homéopathique doit être décrit dans le dossier en suivant généralement la Pharmacopée européenne. Cette

« notification » n'implique donc aucune évaluation de l'efficacité et des effets indésirables, contrairement à ce qui est exigé pour les médicaments classiques. Lors de la délivrance de médicaments homéopathiques notifiés, aucune notice n'est exigée. Cette phase de « notification » est une phase préliminaire en attendant que les médicaments homéopathiques ne soient « enregistrés » ou « autorisés ». Il existe deux procédures d'enregistrement pour les médicaments homéopathiques (transposition de la Directive européenne 2001/83/CE dans l'arrêté royal belge du 14 décembre 2006, voir aussi www.fagg-afnps.be/fr/humain/medicaments/medicaments_homeopathiques/procedures_damm/types/index.jsp).

- Une *procédure simplifiée* (« enregistrement ») est d'application pour les médicaments homéopathiques à usage oral ou à usage externe, à partir d'un certain niveau de dilution: le médicament ne peut pas contenir plus d'une partie sur 10.000 de la « teinture-mère » ; de plus, si le médicament est aussi utilisé en médecine allopathique et soumis à la prescription, il ne peut pas non plus contenir plus d'un centième de la plus petite dose utilisée en allopathie. Aucune preuve d'efficacité n'est exigée, et les exigences se limitent à des normes de qualité. Aucune indication thérapeutique ne peut être revendiquée.
- Une *procédure d'enregistrement complète* (« autorisation ») est d'application pour les autres médicaments homéopathiques (par ex. ceux qui contiennent plus d'une partie sur 10.000 de la « teinture-mère »). Les normes exigées sont fixées au cas par cas, et des indications thérapeutiques peuvent être revendiquées.

Tous les médicaments homéopathiques « notifiés » devront suivre une de ces procédures. Pour un médicament homéopathique, la procédure est terminée (situation au 1^{er} octobre 2010): il s'agit de Oculo-Heel® (collyre) qui a suivi une « procédure complète ». Il n'est pas possible de se prononcer au sujet de ce médicament: il n'existe pas suffisamment de preuves d'efficacité reposant sur des résultats d'études cliniques rigoureuses, et d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, des données concernant entre autres les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques font défaut.

Quelles sont les preuves d'efficacité des médicaments homéopathiques?

La plupart des études portant sur l'efficacité des médicaments homéopathiques sont de faible qualité, et les études de meilleure qualité ne montrent plus souvent pas de différence par rapport au placebo que les études de moindre qualité. D'autre part, pour aucune maladie, un effet positif n'a pu être démontré jusqu'à présent dans plusieurs études rigoureuses. Ces dernières années, plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont été publiées au sujet des effets des produits homéopathiques [*Brit Med J* 1991;302:316-23 ; *Lancet* 1997;350:834-43; *J Altern Complement Med* 1998;4:371-88; *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:27-33; *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:577-82; *Lancet* 2005;366:726-32]. Les méta-analyses en viennent toujours à la même conclusion, à savoir que vu les limites des études, il est impossible de déterminer si l'effet des médicaments homéopathiques est plus grand que l'effet placebo, et que davantage d'études sont recommandées.

Quelques réflexions

- Les médicaments homéopathiques sont souvent utilisés en cas de maladies spontanément résolutive, c.-à-d. des maladies qui guérissent spontanément sans aucun traitement. Par ailleurs, pour bon nombre d'affections dans lesquelles l'usage de médicaments homéopathiques est promu telles que la douleur, l'effet placebo est important.
- La pratique homéopathique n'est pas centrée sur les affections ou les maladies, mais sur la personne malade. Une consultation dure généralement plus longtemps qu'en médecine classique. Cette approche plus centrée sur l'humain peut certainement contribuer à la satisfaction du patient.
- Les conclusions concernant les preuves d'efficacité de la prise en charge homéopathique doivent reposer sur les résultats d'études randomisées contrôlées rigoureuses. Les témoignages personnels d'un effet positif ne suffisent pas, vu l'importance que peut avoir l'effet placebo.
- On admet que les produits homéopathiques fortement dilués sont inoffensifs; dans le cas des préparations portant la mention de « médicament homéopathique » et contenant des « teintures-mères » non diluées ou peu diluées, des effets toxiques ne peuvent être exclus. En ce qui concerne les médicaments homéopathiques d'origine animale ou humaine, les normes de qualité sont les mêmes que pour les médicaments classiques d'origine animale ou humaine. Par ailleurs, il va de soi que tout traitement homéopathique comporte le risque de retarder le recours à un traitement dont l'utilité a été prouvée.

- Il est important d'informer correctement les patients sur les effets auxquels on peut s'attendre avec l'homéopathie, bien que cela puisse toutefois diminuer l'effet placebo.
- Il n'est pas clair d'un point de vue scientifique pour quelles raisons les normes exigées pour les médicaments homéopathiques ne sont pas les mêmes que pour les médicaments classiques.

Quelques références

“Advies omtrent homeopathie” door de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België (28 februari 2009). *Tijdschr voor Geneeskunde* 2009;65:433-4

Avis de l'Académie Royale de Médecine de Belgique concernant le document “Scientific framework of homeopathy – evidence based homeopathy”: via www.armb.be/avis-homeopathie.htm

Garattini S et Bertelé V. Homeopathy: not a matter for drug-regulatory authorities. *The Lancet* 2009;374:1578-80, avec correspondance dans *The Lancet* 2010;375:279-80

Information de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) concernant les médicaments homéopathiques: sur www.afmps.be (cliquer sur “Usage humain”, puis sur “Médicaments homéopathiques” dans la marge de gauche). A review of homeopathy. *Worst Pills, Best Pills News* 2009;15:3-5

World Health Organization. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines (2009) ISBN 978 92 4 159884 2 (via www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf)

House of Commons. Science and technology Committee. Evidence Check 2: Homeopathy. (22 February 2010): via www.publications.parliament.uk/pa/cm200910/cmselect/cmsstech/45/45.pdf

TRAITEMENT INTENSIF DU DIABETE DE TYPE 2

Les patients diabétiques ont un risque accru de développer des complications microvasculaires et macrovasculaires, et il est bien établi que la prise en charge optimale du diabète nécessite non seulement un contrôle approprié de la glycémie mais également des facteurs de risque cardio-vasculaires tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie.

Plusieurs grandes études randomisées contrôlées ont été réalisées afin d'évaluer dans quelle mesure un traitement intensif des facteurs influençant le pronostic du diabète de type 2 permettrait de diminuer le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète. Cet article propose ici une synthèse de ces études et tente d'en tirer des conclusions pour la pratique.

Traitement intensif de la glycémie

Un traitement intensif de la glycémie (HbA1c < 7%) diminue surtout le risque de complications microvasculaires. Des données récentes obtenues chez des patients atteints d'un diabète de type 2 de longue durée, avec un risque cardio-vasculaire élevé n'apportent pas d'arguments en faveur d'un contrôle encore plus strict de la glycémie (HbA1c < 6 à 6,5%).

Etude UKPDS

L'étude UKPDS, réalisée chez des patients atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué, a révélé qu'un traitement intensif de la glycémie (HbA1c entre 7 et 7,5%) diminue le risque de complications

microvasculaires du diabète (surtout la rétinopathie) et exerce à long terme un effet bénéfique sur les complications macrovasculaires, à savoir les maladies cardio-vasculaires et la mortalité [voir Folia d'octobre 2008].

Etudes ACCORD, ADVANCE et VADT

Ces trois études à large échelle ont évalué dans quelle mesure un contrôle encore plus strict de la glycémie (HbA1c < 6 ou 6,5%) diminuerait davantage le risque de complications vasculaires par rapport au traitement standard (HbA1c 7 à 7,5%) chez des patients diabétiques avec un risque cardio-vasculaire élevé, c.-à-d. des patients atteints d'un diabète de type 2 de longue durée (au moins 8 à 10 ans d'évolution) et présentant une affection cardio-vasculaire et/ou un facteur de risque cardio-vasculaire supplémentaire.

- L'étude ADVANCE et la branche de l'étude ACCORD sur le contrôle de la glycémie ont été discutées dans les Folia d'octobre 2008. Les résultats de ces deux études n'ont pas montré de diminution significative des complications macrovasculaires chez les patients sous traitement très intensif (HbA1c < 6% dans l'étude ACCORD, < 6,5% dans l'étude ADVANCE) par rapport au traitement standard (HbA1c 7 à 7,5%). De plus, dans l'étude ACCORD, une augmentation de la mortalité a été observée dans le groupe sous traitement très intensif, raison pour laquelle cette branche de l'étude a été interrompue prématurément. Dans l'étude ADVANCE, une diminution de l'incidence de la néphropathie a été observée dans le groupe sous traitement très intensif, mais

cet effet bénéfique était contre-balançé par un risque plus élevé d'hypoglycémies sévères.

- Dans l'étude VADT [*Veterans Administration Diabetes Trial. N Engl J Med* 2009;360:129-39], un traitement très intensif de la glycémie (HbA1c < 6%) n'a pas entraîné de diminution significative des complications micro- et macrovasculaires, ni de la mortalité par rapport au groupe contrôle (HbA1c < 9%).

Traitement intensif de la tension artérielle

Un traitement intensif de la tension artérielle diminue le risque de complications micro- et macrovasculaires du diabète de type 2. Selon les directives actuelles, les chiffres tensionnels à viser sont < 130/80 mm/Hg. Des données récentes n'apportent pas d'arguments en faveur de chiffres tensionnels plus faibles (tension systolique < 120 mmHg).

Etude UKPDS

Les résultats de l'étude UKPDS ont montré qu'un contrôle de la tension artérielle (< 150/85 mmHg) chez les patients diabétiques de type 2 hypertendus était associé à une diminution du risque de complications micro- et macrovasculaires du diabète [voir Folia de février 1999].

Etudes ADVANCE et ACCORD

- Dans l'étude ADVANCE, un contrôle strict de la tension artérielle par une dose fixe de l'association de périndopril et d'indapamide en plus du traitement habituel a entraîné une diminution du risque d'acci-

dents cardio-vasculaires majeurs ainsi que de la mortalité totale chez des patients diabétiques de type 2 (hypertendus ou normotendus). Dans cette étude, la tension artérielle dans le groupe traité de façon intensive était en moyenne inférieure à 140/80 mmHg [voir Folia d'octobre 2008].

- Une branche de l'étude ACCORD a évalué l'effet du contrôle de la tension artérielle sur le risque d'accidents cardio-vasculaires [*N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85 avec un éditorial 1628-30]: un traitement très intensif de la tension artérielle (tension artérielle systolique < 120 mmHg) a été comparé à un traitement standard (tension artérielle systolique < 140 mmHg) chez des patients diabétiques de type 2 avec un risque cardio-vasculaire élevé. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes au niveau du critère d'évaluation primaire (une combinaison des infarctus du myocarde non fatals, des accidents vasculaires cérébraux non fatals et de la mortalité cardio-vasculaire), et ce quel que soit les antihypertenseurs utilisés. Le risque d'effets indésirables graves dus aux antihypertenseurs était par contre plus élevé dans le groupe sous traitement très intensif. Chez les patients traités de façon très intensive, un léger bénéfice a toutefois été observé en ce qui concerne le taux total d'accidents vasculaires cérébraux (0,32% par an versus 0,53% par an) et le taux d'accidents vasculaires cérébraux non fatals (0,30% par an versus 0,47% par an); il a été calculé que 89 patients devaient être traités de manière très intensive pendant 5 ans pour éviter un seul accident vasculaire cérébral (NNT = 89). Il existe un consensus selon lequel il est recommandé chez les patients diabé-

tiques de viser des chiffres tensionnels < 130/80 mmHg. Les résultats de l'étude ACCORD ne permettent pas de conclure quels sont les chiffres tensionnels à atteindre chez les patients diabétiques, mais ils n'apportent en aucun cas d'arguments en faveur d'un traitement plus intensif que celui recommandé par les directives actuelles.

Traitement intensif de l'hyperlipidémie

Une prise en charge multifactorielle diminue le risque de complications micro- et macrovasculaires du diabète. Des données récentes n'apportent pas d'arguments en faveur de l'administration d'une association statine-fibrate chez la plupart des patients diabétiques.

- Les résultats de l'étude STENO-2, réalisée chez des patients diabétiques de type 2 avec un risque cardio-vasculaire élevé, ont montré qu'une prise en charge multifactorielle (contrôle adéquat de la glycémie, IECA, acide acétylsalicylique, traitement hypolipidémiant) diminue le risque de complications micro- et macrovasculaires du diabète ainsi que la mortalité [*N Engl J Med* 2008;358: 580-91].

- Une branche de l'étude ACCORD a évalué si un contrôle très strict de l'hyperlipidémie par une association statine-fibrate était plus efficace qu'une statine seule pour diminuer le risque d'affections cardio-

vasculaires chez des patients diabétiques de type 2 avec un risque cardio-vasculaire élevé [*N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74 avec un éditorial 1628-30]. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes au niveau du critère d'évaluation primaire (une combinaison des infarctus du myocarde non fatals, des accidents vasculaires cérébraux non fatals et de la mortalité cardio-vasculaire). Une analyse de sous-groupes indique toutefois que l'association statine-fibrate peut avoir un effet bénéfique chez les patients avec une dyslipidémie associant une hypertriglycémie et des taux bas de HDL cholestérol malgré un traitement par une statine.

Conclusion

Il est bien établi, entre autres sur base de l'étude STENO-2, que la prise en charge du diabète de type 2 doit reposer sur une approche multifactorielle. Un traitement intensif de la glycémie (d'après les directives, HbA1c < 7%) est surtout important en prévention des complications microvasculaires du diabète, et une prise en charge adéquate des autres facteurs de risque cardio-vasculaires est primordiale en prévention tant des complications microvasculaires que macrovasculaires du diabète. Les résultats des études discutées ci-dessus n'apportent aucun argument en faveur d'un traitement très intensif de la glycémie (HbA1c < 6 ou 6,5%) et des autres facteurs de risque cardio-vasculaires.

INFORMATIONS RECENTES OCTOBRE 2010

Prucalopride (Resolor®▼, chapitre 2.5.5.)

Positionnement

- Le prucalopride, un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT₄) chimiquement apparenté au cisapride, est proposé dans le traitement de la constipation chronique chez la femme. Il est étonnant de constater que ce médicament, qui agit en stimulant la motricité intestinale, soit destiné uniquement à l'utilisation chez la femme. Par ailleurs, vu la ressemblance chimique avec le cisapride dont le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes est bien connu, la prudence est de rigueur. Il convient également de tenir compte de son coût très élevé. Aucun remboursement n'est actuellement prévu par l'INAMI (situation au 5/10/10).

Indication

- L'indication qui figure dans la notice est la suivante: « Traitement symptomatique de la constipation chronique chez les femmes pour lesquelles les laxatifs n'ont pas les effets escomptés ».

Effets indésirables

- Céphalées.
- Douleurs abdominales, nausées, diarrhée.

Grossesse

- Des cas d'avortement spontané ont été observés au cours d'études cliniques. Bien qu'un lien de causalité ne soit pas prouvé, la prise de prucalopride est déconseillée pendant la grossesse et il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace.

Précautions particulières

- Diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale sévère.

- Vu la ressemblance chimique avec le cisapride dont les risques d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sont bien connus, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'arythmies ou en cas de prise concomitante de médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Posologie

1 à 2 mg une fois par jour

Etudes

Des études randomisées contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines et ayant inclus surtout des femmes, ont montré un effet favorable du prucalopride sur le transit intestinal et les symptômes de constipation chronique. Ces études de courte durée n'ont pas montré d'incidence accrue d'effets indésirables liés à l'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires. Des études à plus large échelle et de plus longue durée s'avèrent nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du prucalopride dans la constipation chronique. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres laxatifs.

- Le **dégarélix (Firmagon®▼, chapitre 7.3.9.3.)** est un antagoniste de la gonadoreline proposé dans le traitement du cancer avancé de la prostate hormono-dépendant. Contrairement aux analogues de la gonadoreline, les antagonistes de la gonadoreline inhibent la sécrétion des gonadotrophines sans induire de stimulation initiale. Les principaux effets indésirables du dégarélix consistent en des bouffées de chaleur, une prise de poids et des réactions au site d'injection.

- L'**ustekinumab** (**Stelara®**▼, chapitre 9.3.2.11.) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre les récepteurs de l'interleukine 12 et 23. Il est proposé en injection sous-cutanée dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère en cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux autres traitements systémiques tels que la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA-thérapie. L'efficacité de l'ustekinumab semble comparable à celle des autres médicaments biologiques tels que les inhibiteurs de TNF, mais l'expérience est encore limitée. Les principaux effets indésirables consistent en des réactions allergiques parfois graves, une sensibilité accrue aux infections, des réactions au site d'injection. Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab

sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité; des tumeurs malignes cutanées et sous-cutanées ont été rapportées dans des études cliniques. [En ce qui concerne la prise en charge du psoriasis en plaques, voir Folia de juin 2006].

- Les formes injectables de Clamoxyl® (flacon i.m.-i.v. et flacon i.m. + anesthésique) sont retirées du marché et il n'existe dès lors plus de spécialité à base d'amoxicilline pour l'usage parentéral en dehors de l'hôpital.

- Le dextropropoxyphène (Depronal®), un analgésique morphinique, est retiré du marché. L'EMA avait recommandé le retrait des médicaments à base de dextropropoxyphène en raison de sa balance bénéfices-risques jugée négative [voir Folia d'août 2009].

En bref

- Il ressort d'une revue systématique récente d'études randomisées (n=44; durée moyenne des études de 12,8 semaines) qu'il existe peu de données pour étayer le choix d'un **traitement médicamenteux en prévention des céphalées de tension** [Family Practice 2010;27:151-65; Ned Tijdschr Geneesk 2010;154:1268-73]. Les céphalées de tension représentent le type de céphalées le plus fréquent. La douleur est généralement faible à modérée, non pulsatile, oppressante et bilatérale, et elle ne s'aggrave pas en cas d'effort physique. On parle de céphalées de tension chroniques lorsqu'elles se manifestent au moins 15 jours par mois, pendant au moins 6 mois. Les antidépresseurs (l'amitriptyline surtout) sont les médicaments qui ont été le mieux étudiés, mais il n'y a pas d'arguments en faveur d'un effet supplémentaire sur la douleur (intensité, fréquence, durée) ou sur

l'usage d'analgésiques par rapport au placebo. Quant aux autres médicaments qui ont été étudiés (tizanidine, benzodiazépines, buspirone, clonidine, propranolol, nifédipine), les données sont contradictoires ou très limitées. Les auteurs de *Clinical Evidence* [2009;7:1205] arrivent à la même conclusion. En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse des céphalées de tension, les auteurs de l'article du *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* concluent que le paracétamol et les AINS sont efficaces à court terme dans les crises aiguës. Il faut toutefois signaler qu'il est préférable de limiter l'usage des analgésiques: l'usage prolongé et régulier d'analgésiques peut en effet augmenter les symptômes de céphalées et induire des "céphalées par abus d'analgésiques" [voir aussi Folia de février 2006].

FINASTERIDE: RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ L'HOMME ?

Le finastéride sous forme de comprimés à 5 mg (Proscar® et génériques), est utilisé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate à la dose de 5 mg par jour. Le finastéride est aussi utilisé dans l'alopecie androgénique à la dose de 1 mg par jour. En Belgique, il n'existe pas de spécialité contenant 1 mg de finastéride; une préparation magistrale peut être réalisée à partir des comprimés à 5 mg [voir aussi Folia de décembre 1999]. L'alopecie androgénique n'est pas une indication officiellement approuvée du finastéride.

Dans les Folia d'avril 2009, nous avons déjà évoqué les effets indésirables de faibles doses de finastéride telles que celles utilisées dans l'alopecie androgénique.

Au Royaume-Uni, les autorités ont récemment attiré l'attention sur l'observation de cas de cancer du sein chez des hommes traités par le finastéride, le plus souvent en raison d'une hypertrophie bénigne de la prostate: jusqu'en novembre 2009, 53 cas de cancer du sein ont été rapportés dans le monde (50 avec le finastéride à 5 mg et 3 avec le finastéride à 1 mg). Bien que le nombre de cas avec le finastéride soit très faible par rapport à l'incidence de base (le nombre total de cas de cancer du sein chez l'homme), et bien que l'incidence du cancer du sein dans les études cliniques n'était pas significativement plus élevée par rapport

au placebo après un an d'utilisation du finastéride à 5 mg, un risque accru du cancer du sein ne peut être exclu. Cet effet indésirable pourrait être lié au mode d'action du finastéride: l'inhibition de la 5- α -réductase, avec pour conséquence une diminution des taux plasmatiques de dihydrotestostérone et une augmentation des taux plasmatiques de testostérone et d'estradiol, ce qui peut être associé à un risque accru de cancer du sein. [Plus d'informations sur www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON065444].

Les notices des médicaments contenant du finastéride sont actuellement adaptées au niveau européen pour y mentionner que des cas de cancer du sein ont été rapportés chez l'homme.

Bien que le lien de cause à effet entre la prise de finastéride et le risque de cancer du sein chez l'homme ne soit pas établi, ces nouvelles informations renforcent la conclusion du communiqué publié dans les Folia d'avril 2009, à savoir que l'on peut s'interroger sur la balance bénéfices/risques du finastéride dans le traitement de l'alopecie: il existe beaucoup d'incertitudes en ce qui concerne les risques à long terme pour un effet thérapeutique faible et réversible.

