

Folia

Pharmacotherapeutica

Effets indésirables cardio-vasculaires liés au diclofénac et autres AINS

> **p. 64**

Traitement de l'hépatite C

> **p. 68**

Informations récentes juillet-août 2014: afatinib, fidaxomicine, fluticasone + vilantérol, macitentan, pérampanel, sélénium, siméprévir, sofosbuvir, mucolytiques oraux

> **p. 69**

Pharmacovigilance: vaccin contre le rotavirus et risque d'invagination intestinale

> **p. 71**

Périodique mensuel
Septembre 2014
Volume 41
Numéro 8

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

L'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut provoquer des effets indésirables graves, voire fatals. Du fait que certains de ces AINS sont disponibles en vente libre et qu'ils peuvent être instaurés pour bon nombre de symptômes fréquents, ces médicaments ont été banalisés à tort. Les principaux organes pouvant être menacés concernent le système gastro-intestinal, les reins et le système cardio-vasculaire. La sensibilité à ces effets indésirables varie d'un patient à l'autre, et tous les AINS ne sont pas associés au même risque d'effets indésirables. Dans le présent numéro, nous nous efforçons d'apporter des informations plus précises au sujet des effets indésirables cardio-vasculaires liés aux AINS.

La place d'un médicament dans le traitement d'une affection déterminée n'est pas seulement conditionnée par son rapport efficacité/effets indésirables, mais aussi par son coût. Le coût des nouveaux antiviraux contre l'hépatite C est tellement élevé qu'on peut se demander quelle sera leur place dans la prise en charge de l'hépatite C en pratique. Par ailleurs, les résultats associés à ces nouveaux antiviraux sont prometteurs en termes d'efficacité et d'innocuité. Le présent numéro donne quelques informations concernant ces aspects du traitement de l'hépatite C.

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)

COMITÉ DE RÉDACTION

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, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit 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)

Éditeur 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.

EFFETS INDÉSIRABLES CARDIO-VASCULAIRES LIÉS AU DICLOFÉNAC ET AUTRES AINS

Depuis le retrait du marché du rofécoxib, l'innocuité cardio-vasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fait l'objet de discussions. Une méta-analyse récente d'études randomisées contrôlées a révélé que les risques cardio-vasculaires associés à l'AINS non COX-sélectif diclofénac à doses élevées (150 mg p.j.) sont comparables à ceux des AINS COX-2 sélectifs (coxibs). Par ailleurs, plusieurs études observationnelles fournissent des informations supplémentaires. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a renforcé les contre-indications et les mesures de précaution pour le diclofénac, en conformité avec celles liées aux coxibs, surtout pour les doses élevées et en cas d'usage prolongé.

Introduction

On s'interroge depuis longtemps sur le profil d'innocuité cardio-vasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces discussions font suite au constat d'un risque accru d'évènements cardio-vasculaires graves (dont infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) avec le rofécoxib (Vioxx®, Vioxx Dolor®), ce qui a conduit en 2004 au retrait mondial de ce médicament. Dans des publications antérieures, nous mentionnions qu'un risque dose-dépendant d'évènements cardio-vasculaires (entre autres infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ne peut être exclu pour aucun AINS; le naproxène se profilait comme étant l'AINS avec le plus faible risque cardio-vasculaire [voir Folia de novembre 2004, mars 2005 et mars 2009], tandis que les AINS COX-2 sélectifs (particulièrement à doses élevées) et le diclofénac se profilaient comme des AINS avec un risque plus important [voir Folia de mars 2011]. Cette dernière année, des données provenant entre autres d'une méta-analyse de la *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*¹ sont venues confirmer cette

thèse. C'est entre autres suite à cette méta-analyse que l'EMA a renforcé les précautions conditionnant la prescription du diclofénac, conformément à celles des coxibs². En outre, des données provenant d'études observationnelles indiquent aussi que les traitements de courte durée ou à faibles doses d'AINS sont associés à des risques potentiels. C'est pourquoi nous revenons sur ce sujet dans le présent article.

Méta-analyse de la CNT chez des patients à faible risque cardio-vasculaire

Une méta-analyse incluant 639 études randomisées menées par la *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*¹ chez plus de 300.000 patients est parue en mai 2013. La population étudiée comportait des patients âgés en moyenne de 61 ans, à faible risque cardio-vasculaire et gastro-intestinal; les principales indications pour l'usage d'AINS étaient l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Les études duraient au moins 4 semaines, et en moyenne moins d'un an.

Pour cette méta-analyse, seuls le groupe des coxibs (célécoxib, rofécoxib, lumiracoxib, éto-

1 *The Lancet* 2013;382:769-79, met editoriaal 746-8

2 www.ema.europa.eu > Search document library > terme de recherche: "diclofénac"; numéro de référence: EMA/353084/2013

ricoxib et valdécoxib) et le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène étaient suffisamment documentés concernant les risques cardiovasculaires. Les doses d'AINS évaluées étaient élevées: célexcoxib 400 mg p.j., rofécoxib 25 mg p.j., lumiracoxib 200 mg p.j., étoricoxib 60/90 mg p.j., valdécoxib 20 mg p.j., diclofénac 150 mg p.j., ibuprofène 2.400 mg p.j. et naproxène 1.000 mg p.j.

Dans cette méta-analyse, le risque relatif des AINS, exprimé par *rate ratio*, a été calculé par rapport au placebo. Pour certains AINS, il n'y avait pas suffisamment d'études contrôlées par placebo: dans ce cas, le risque relatif a été calculé, à partir d'une méta-analyse en réseau. A cette fin, le risque relatif de l'AINS versus placebo est calculé indirectement: pour le diclofénac par exemple, le risque par rapport au placebo a été calculé à partir des données d'études « diclofénac versus coxib » et d'études « coxib versus placebo ». On parle alors d'un *adjusted rate ratio*.

Résultats

- **Doses élevées de diclofénac.** Le risque d'accidents vasculaires majeurs (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou mort d'origine vasculaire) était accru d'environ 40 % par rapport au placebo (*adjusted rate ratio* de 1,41; IC à 95% 1,12 à 1,78), ce qui est comparable au risque lié aux coxibs. Il a été estimé que chez des patients à risque cardio-vasculaire élevé (2% de risque d'évènement vasculaire majeur fatal ou non fatal par an), ceci correspondrait à 8 évènements supplémentaires pour 1.000 patients traités pendant un an par le diclofénac à 150 mg p.j., ce qui correspond à un *number needed to harm* (NNH) de 125; le risque dans la réalité est probablement encore plus élevé.

- **Doses élevées d'ibuprofène.** Le risque d'évènements vasculaires majeurs n'était pas significativement accru par rapport au placebo, mais le risque d'évènements coronaires majeurs l'était toutefois (*adjusted rate ratio* 2,22; IC à 95% 1,10 à 4,48).

- **Doses élevées de naproxène.** Il n'y avait pas de risque accru en ce qui concerne les évènements vasculaires et coronaires majeurs.

- **Tous les AINS** (y compris le naproxène). Tous les AINS doublaient le risque d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, tous les AINS augmentaient également significativement le risque d'ulcère gastrique et d'autres hémorragies gastro-intestinales par un facteur 2 à 4, le risque étant le plus élevé avec le naproxène et l'ibuprofène à doses élevées (x4). Les coxibs et le diclofénac étaient associés à une plus faible augmentation (x2) du risque d'ulcères gastriques et d'hémorragies gastro-intestinales.

Conclusions

Cette méta-analyse démontre que des doses élevées de diclofénac et d'ibuprofène augmentent le risque d'évènements cardio-vasculaires, dans la même mesure que pour les coxibs; le naproxène n'augmente pas ce risque. Le groupe de patients comportait des patients âgés en moyenne de 61 ans, à faible risque cardio-vasculaire et gastro-intestinal. Les conclusions de la méta-analyse de la CNT ne peuvent donc pas être extrapolées aux patients plus âgés ou aux patients à risque cardio-vasculaire élevé: chez ces patients, le risque est probablement encore plus grand. Bien qu'on ne dispose pas de données suffisantes concernant d'autres AINS, on peut conclure qu'un risque dose-dépendant d'évènements cardio-vasculaires ne peut probablement être exclu pour aucun AINS.

Ces conclusions sont comparables à celles du rapport de l'EMA d'octobre 2012³. L'EMA a renforcé les mesures de sécurité pour le diclofénac (voir plus loin) et a également débuté en juin 2014 une évaluation de l'ibuprofène à des doses très élevées (2.400 mg p.j.).⁴

Mesures de sécurité renforcées pour le diclofénac
Suite aux conclusions de la méta-analyse de la CNT et des nouvelles données provenant d'études observationnelles, l'EMA a renforcé en juillet 2013 les mesures de sécurité pour le diclofénac en conformité avec celles établies pour les coxibs:⁵

- Le diclofénac est contre-indiqué chez les patients atteints d'affections cardiovasculaires sévères, telles qu'une insuffisance cardiaque (classes NYHA II à IV), une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique et/ou une maladie vasculaire cérébrale.
- Les patients présentant d'importants facteurs de risque cardio-vasculaires (p.ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne peuvent être traités par le diclofénac qu'après une évaluation attentive.
- Un traitement prolongé par le diclofénac doit être évité.

Données sur les AINS issues d'études observationnelles: faibles doses, usage de courte durée et patients à risque cardio-vasculaire élevé

Il n'y a pas d'études randomisées contrôlées sur les effets indésirables cardio-

vasculaires lors d'un traitement de courte durée par un AINS et sur l'utilisation d'AINS à faibles doses, ni sur les risques chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. On ne dispose que de données issues d'études observationnelles pour pouvoir évaluer ces risques. Bien que les études observationnelles soient moins fiables pour déterminer des liens de causalité, les données des études observationnelles semblent renforcer celles des études randomisées contrôlées avec des doses élevées.

- Une méta-analyse de 51 études observationnelles concernant les risques liés aux AINS à faibles doses a été publiée en 2011. Même de faibles doses de diclofénac (< 150 mg p.j.) augmenteraient le risque d'accidents cardio-vasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux (risque relatif 1,40; IC à 95 % 1,27 à 1,55), ce qui est comparable au risque observé avec le rofécoxib⁶.
- Un groupe de recherche danois a étudié l'impact de la durée du traitement par des AINS chez des patients ayant eu récemment un infarctus du myocarde (≤ 5 ans)⁷. Chez ces patients, tous les AINS, y compris le naproxène, seraient associés à un risque accru de mortalité ou de récurrence d'infarctus du myocarde récidivant dès la première semaine d'utilisation (*hazard ratio* de 1,45; IC à 95% 1,29 à 1,62 après 0-7 jours). Le risque serait le plus élevé avec le diclofénac (*hazard ratio* de 3,26; IC à 95% 2,57 à

3 www.ema.europa.eu > Search document library > terme de recherche: "non-steroidal anti-inflammatory drugs"; numéro de référence: EMA/696137/2012

4 www.ema.europa.eu > Search document library > terme de recherche: "ibuprofen"; numéro de référence: EMA/348597/2014

5 www.ema.europa.eu > Search document library > terme de recherche: "diclofenac"; numéro de référence: EMA/353084/2013

6 *PLoS Med* 2011;8:e1001098

7 *Circulation* 2011;123:2226-35

3,86 après 0-7 jours), et serait même plus élevé que celui avec le rofécoxib (*hazard ratio* de 1,37; IC à 95% 0,98 à 1,93 après 0-7 jours). De plus, chez les patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde, il n'y aurait pas de fenêtre thérapeutique sûre: jusqu'à 5 ans après un infarctus du myocarde, le risque cardio-vasculaire reste inchangé, et ce même en cas de traitement de courte durée (1 semaine) par un AINS⁸.

Conclusion générale

De manière générale, les AINS ne sont jamais recommandés à doses élevées pour un usage prolongé, et doivent être évités chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque ou rénale. Outre les risques connus depuis plus longtemps, tels que les ulcères gastro-intestinaux et les atteintes rénales, on s'inquiète de plus en plus ces dernières années au sujet des risques cardio-vasculaires.

- Chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, une prise en charge très conservatrice s'impose.
 - Les coxibs et le diclofénac augmentent, même à faibles doses, le risque d'accidents cardio-vasculaires majeurs, et sont formellement contre-indiqués chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé.
 - Chez les patients à risque souffrant de douleur chronique (p.ex. consécutive de l'arthrose), le paracétamol, les AINS locaux et un traitement non pharmacologique (p.ex. exercices de révalidation, perte de poids) constituent le premier choix.

- Chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé qui doivent quand même prendre un AINS, on optera pour le naproxène, sauf en cas de risque gastro-intestinal accru (p.ex. antécédents d'hémorragies gastriques ou d'ulcère). L'ibuprofène à faibles doses (< 1.200 mg p.j.) peut également être prescrit.
- Chez un patient à risque élevé, l'administration d'un AINS doit, par prudence, être évité autant que possible: jusqu'au moins 5 ans après un infarctus du myocarde, même des traitements de courte durée (< 7 jours) comporteraient un risque.

- Chez les patients à risque cardio-vasculaire léger à modéré
 - Chez les patients à faible risque gastro-intestinal, le naproxène ou l'ibuprofène à faibles doses (< 1.200 mg/j) peuvent être prescrits.
 - Le traitement par coxibs et diclofénac doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse en fonction des autres facteurs de risque. Même si le profil de risque gastro-intestinal des coxibs et du diclofénac est relativement favorable dans le groupe des AINS, le risque de complications au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur avec des doses élevées reste encore deux fois plus important par rapport au placebo [voir Folia de mars 2011].

8 *Circulation* 2012;126:1955-63

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C

Le développement de nouvelles molécules antivirales pour le traitement de l'hépatite C chronique avec lesquelles des résultats prometteurs ont été rapportés récemment suscite beaucoup d'intérêt. Le présent article discute brièvement des différentes options thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite C. L'efficacité et l'innocuité de ces nouveaux antiviraux sont intéressantes mais leur coût est tellement élevé qu'on peut se demander quelle pourrait être leur place en pratique. La plupart de ces médicaments sont encore en cours de développement; en Belgique, le sofosbuvir (Sovaldi®) et le siméprévir (Olysio®) sont commercialisés mais ne sont pas encore remboursés par l'INAMI.

Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet principalement par le sang (par ex. usage de drogue par voie intraveineuse, antécédents de transfusions avant 1990), et de façon plus limitée par voie sexuelle. On distingue 7 génotypes différents du VHC; le génotype 1 est le plus fréquent en Europe et le plus étudié. En Belgique, des experts estiment qu'environ 70.000 personnes – dont la moitié l'ignore – sont infectées par le VHC. La plupart des infections par le VHC sont asymptomatiques, même dans la phase aiguë. A terme, l'infection évolue cependant dans 80% des cas vers une chronicité (c.-à-d. persistance des anomalies sérologiques, avec ou sans atteinte hépatique), avec souvent apparition de lésions de fibrose, de cirrhose hépatique et d'un risque d'hépatocarcinome (avec nécessité éventuelle de transplantation hépatique).

- L'association d'*interféron α -2a ou α -2b* (pegylé ou non) et de *ribavirine* représente depuis de nombreuses années le traitement standard de l'hépatite C chronique. Ce traitement est associé à un taux d'éradication virale de 45 à 50%; il est mal toléré en raison d'effets indésirables parfois graves et présente d'importantes contre-indications.

- Le *bocéprévir* et le *télaprévir* étaient les premiers inhibiteurs spécifiques directs de protéines du VHC; ils sont proposés dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron et la ribavirine [voir Folia de décembre 2011 et juin 2012]. Dans les études, l'ajout de ces médicaments au traitement standard a permis d'atteindre un taux plus élevé d'éradication virale (65 à 75%), mais toujours au prix d'un risque élevé d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Il convient également de tenir compte du coût élevé de ces antiviraux.

- Plus récemment, un certain nombre de nouveaux inhibiteurs de protéines du VHC (entre autres *asunaprévir*, *daclatasvir*, *dasabuvir*, *lédipasvir*, *ombitasvir*, *siméprévir*, *sofosbuvir* ...) ont fait l'objet d'études randomisées chez des patients infectés par le VHC. Ces études diffèrent entre elles quant aux combinaisons d'antiviraux utilisées (entre autres avec ou sans interféron), la durée du traitement, les génotypes étudiés (principalement de génotype 1), la population de patients sélectionnés (déjà traités ou non, avec ou sans cirrhose). Les résultats montrent globalement un taux très élevé d'éradication virale (> 90%) et

ce, avec un faible risque d'effets indésirables (surtout de la fatigue, de l'insomnie, des céphalées et des troubles digestifs) et d'interactions médicamenteuses. Les études parues récemment ont cependant des durées de suivi trop courtes pour permettre l'évaluation du risque de rechute et de l'innocuité à long terme. Leur efficacité, la courte durée de traitement de 3 à 6 mois, la facilité d'administration par voie orale, et le fait dans certains cas de ne pas devoir associer d'interféron à ces médicaments sont des avantages réels. Toutefois, leur coût très élevé (environ 30.000 à 50.000 euros par traitement) reste un obstacle important. La plupart de ces médicaments sont encore en cours de développement. En Belgique, le sofosbuvir (Sovaldi®) et le siméprévir (Olysio®) sont commercialisés depuis peu. Selon les Résumés des Caractéristiques du produit (RCP), ces médicaments sont « ... indiqués, en association à d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte »; ils ne sont pas encore remboursés par l'INAMI (situation au 01/09/14). Vu la prévalence de l'hépatite C et le coût de ces traitements, il faudra déterminer en premier

lieu quels sont les patients qui devraient pouvoir bénéficier prioritairement d'un tel traitement. Selon l'OMS, les patients les plus à risque de complications fatales du VHC sont ceux qui présentent une fibrose avancée ou une cirrhose: à titre indicatif, certains experts estiment qu'en Belgique, environ 9.000 patients seraient concernés.

Conclusion

Bien que ces nouveaux antiviraux représentent une avancée majeure dans la prise en charge de l'hépatite C et apportent l'espoir d'une guérison de celle-ci dans beaucoup de cas, leur coût très élevé pose un problème et impose des décisions difficiles concernant la définition des catégories de patients qui devraient être traités en priorité.

Principales références

- BMJ* 2014;349:g3308 (doi:10.1136/bmj.g3308)
New Engl J Med 2014; 370:1552-3 (doi:10.1056/NEJMe1401508)
New Engl J Med 2014; 370:1869-71 (doi:10.1056/NEJMp1400160)

Informations récentes juillet – août 2014

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

- L'**afatinib** (**Giotrif**▼; chapitre 13.7.), tout comme l'erlotinib et le géfitinib, est un inhibiteur de protéines kinases au niveau des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui est proposé

dans le traitement de certains cas de carcinome pulmonaire non à petites cellules. Les principaux effets indésirables de l'afatinib consistent en diarrhée, éruptions cutanées, paronychie, stomatite, troubles oculaires,

troubles hépatiques, insuffisance rénale et pneumonie interstitielle.¹

- La **fidaxomicine (Difclir®▼**; chapitre 11.1.11.5.) est un antibiotique structuellement apparenté aux macrolides qui appartient à la classe des antibactériens macrocycliques. Il présente un spectre d'activité étroit et une faible absorption digestive. La fidaxomicine est proposée par voie orale dans le traitement de la diarrhée à *Clostridium difficile*. La posologie recommandée est de 400 mg par jour en 2 prises. Les principaux effets indésirables de la fidaxomicine consistent en des troubles digestifs, céphalées, vertiges et leucopénie. La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (voir tableau Id dans l'Introduction du Répertoire). Lorsqu'un traitement antibactérien s'avère nécessaire en cas de diarrhée peu à modérément sévère à *Clostridium difficile*, le métronidazole reste en principe le premier choix [voir Folia de novembre 2006]. Dans les formes sévères de diarrhée à *Clostridium difficile* ou en présence de signes de colite pseudo-membraneuse (fièvre, leucocytose, signes de colite au scanner ou à l'endoscopie), la fidaxomicine peut être une alternative à la vancomycine par voie orale (non disponible en spécialité en Belgique). Dans les études cliniques, la fidaxomicine est apparue au moins aussi efficace que la vancomycine avec moins de récurrences à l'arrêt du traitement. On ne dispose toutefois pas de données sur l'efficacité de la fidaxomicine dans les formes très sévères de colite pseudo-membraneuse par la souche hypervirulente de *Clostridium difficile* [voir Folia

de septembre 2008] ni en situation d'échecs thérapeutiques ou de récurrences multiples.²

- Une **association à inhaler de fluticasone** (un corticostéroïde) **et de vilantérol** (un β_2 -mimétique à longue durée d'action) (**Relvar®▼**; chapitre 4.1.5.) est proposée pour le traitement d'entretien de l'asthme et pour le traitement d'entretien des formes modérées à très sévères de BPCO avec des exacerbations fréquentes. Il n'est pas prouvé que l'association de fluticasone et de vilantérol soit plus efficace ou mieux tolérée que les autres associations à inhaler d'un corticostéroïde et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action; son administration en une seule inhalation par jour peut être un avantage. La plus-value des associations à inhaler d'un corticostéroïde et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action n'a été prouvée que dans les formes sévères à très sévères de BPCO (VEMS < 50%).³

- Le **macitentan (Opsumit®▼**; chapitre 1.13.1.), tout comme l'ambrisentan et le bosentan, est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline qui est proposé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il n'est pas prouvé que le macitentan apporte une plus-value par rapport aux autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline, et leurs effets indésirables sont comparables.⁴

- Le **pérampanel (Fycompa®▼**; chapitre 10.7.2.10) est un nouvel antiépileptique proposé, en association à d'autres antiépileptiques, dans le traitement complémentaire (*add-on*) des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et

1 Australian Prescriber 2014 ;37 :139-43

2 La Revue Prescrire 2012 ;32 :894-7 ;Australian Prescriber 2013 ;36(4)

3 Journal of Asthma and Allergy 2014 ; 7 :77-83

4 Australian Prescriber 2014 ;37 :1-2

les enfants à partir de l'âge de 12 ans. Son efficacité semble modeste et on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres antiépileptiques. Les principaux effets indésirables du pérampanel consistent en des vertiges, de la somnolence, des troubles de la coordination avec risque de chute surtout chez les personnes âgées, des troubles neurologiques et des troubles psychotiques, surtout lors de l'induction du traitement. Le pérampanel est un substrat des CYP3A4 avec possibilité d'interactions, notamment avec d'autres antiépileptiques. Le pérampanel n'est pas un antiépileptique de premier choix, et un remboursement n'est prévu par l'INAMI qu'après échec d'au moins trois autres antiépileptiques.⁵

- **Selenium Agettant®** (chapitre 14.1.5.) est une solution injectable à base de sélénium proposée en prévention des carences en sélénium en cas d'alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée. Les taux sériques de sélénium doivent être régulièrement contrôlés afin d'éviter un surdosage.

- Le **siméprévir (Olysio®▼)**; chapitre 11.4.4.) et le **sofosbuvir (Sovaldi®▼)**; chapitre 11.4.4.), des inhibiteurs spécifiques de protéines du virus de l'hépatite C, sont proposés en association à d'autres

médicaments (p.ex. peginterféron α et ribavirine) dans le traitement de l'hépatite C chronique. Le siméprévir et le sofosbuvir font partie de toute une série de nouveaux antiviraux spécifiques contre le VHC – la plupart encore en cours de développement– avec lesquels des résultats prometteurs en termes d'efficacité et d'innocuité ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques. Leur coût est toutefois tellement élevé qu'on peut se demander quelle sera leur place en pratique (voir « Traitement de l'hépatite C » dans ce même numéro des Folia).

- Suite à une décision de l'INAMI, les **modalités de remboursement des mucolytiques oraux en pratique ambulatoire** ont été modifiées comme suit: suppression du remboursement en catégorie C; remboursement en catégorie A pour les patients atteints de mucoviscidose (à partir du 01/08/14 pour Acetylcysteine Mylan gran. sachets 600mg et Acetylcystéine Sandoz compr. efferv. 600 mg; pour les autres spécialités, les modifications se feront dans les prochains mois). Les conditions de remboursement des mucolytiques injectables et les conditions de remboursement des mucolytiques utilisés en milieu hospitalier ne sont pas modifiées.

⁵ *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 :171-5

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

VACCIN CONTRE LE ROTAVIRUS ET RISQUE D'INVAGINATION INTESTINALE

Deux vaccins contre le rotavirus sont disponibles en Belgique: Rotarix® (avec un seul sérotype) et Rotateq® (avec 5 sérotypes). La vaccination contre le rotavirus est reprise dans le calendrier vaccinal de base établi par

le Conseil Supérieur de la Santé, mais ces vaccins ne sont pas mis à disposition gratuitement par les Communautés (voir Répertoire). On estime que la vaccination contre le rotavirus est associée à une faible augmen-

tation du risque d'invagination intestinale, surtout durant les 7 premiers jours après la vaccination, et une mise en garde à ce sujet figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [voir Folia de janvier 2012]. Deux nouvelles études observationnelles portant sur le risque d'invagination intestinale avec le vaccin contre le rotavirus et financées par les autorités américaines ont été récemment publiées.

- Dans la première étude¹ (PRISM, environ 600.000 enfants, âge entre 5 et 37 semaines), le risque supplémentaire d'invagination intestinale avec Rotateq® a été estimé à 1,1 cas pour 100.000 enfants vaccinés dans les 7 jours après la première dose, et à 1,5 cas dans les 21 jours. On n'a pas observé d'augmentation du risque après les deuxième et troisième doses. Pour Rotarix®, le nombre d'enfants vaccinés était trop faible pour pouvoir évaluer le risque.
- Dans la seconde étude² (VSD, environ 200.000 enfants, âge entre 4 et 34 semaines), le risque supplémentaire d'invagination intestinale chez les enfants ayant reçu les deux doses de Rotarix® a été estimé à 5,3 cas pour 100.000 enfants vaccinés dans les 7 jours après la vaccination. Pour Rotateq®, on n'a pas observé d'augmentation statistiquement significative du risque.

Les auteurs de l'éditorial³ se rapportant à ces études estiment que les divergences entre les résultats des deux études peuvent sans doute s'expliquer par des différences de méthodologie mais aussi par le hasard

ainsi que par des biais non contrôlés et des variables confondantes. Il est en tout cas possible que les deux types de vaccins contre le rotavirus augmentent le risque d'invagination intestinale dans les premiers jours qui suivent la vaccination. Cette augmentation de risque est très faible (1 à 5 cas par 100.000 enfants vaccinés). Les résultats de ces études ne modifient pas la position prise dans les Folia de janvier 2012: le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre le rotavirus reste positif pour la prévention des diarrhées à rotavirus, mais vu le risque très limité de complications, comme la déshydratation, dans un pays industrialisé comme la Belgique, la balance coût-bénéfice de la vaccination y est moins favorable que dans les pays disposant de soins de santé de base moins performants. La vaccination contre le rotavirus est contre-indiquée en cas d'antécédents d'invagination intestinale ou en cas de malformation congénitale non corrigée du système gastro-intestinal pouvant constituer un facteur prédisposant. La vaccination doit en tout cas être terminée avant l'âge de 6 mois.

Dans la pratique journalière, il est souhaitable d'être attentif à des plaintes pouvant évoquer une invagination intestinale chez les enfants qui ont été récemment vaccinés contre le rotavirus, telles que douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanguinolentes, gonflement abdominal, fièvre importante. Toute suspicion d'invagination suite à la vaccination contre le rotavirus sera de préférence notifiée au Centre de Pharmacovigilance.

1 *New Engl J Med* 2014; 370:503-12 (doi:10.1056/NEJMoa1303164)

2 *New Engl J Med* 2014; 370:513-9 (doi:10.1056/NEJMoa1311738)

3 *New Engl J Med* 2014;370:568-70 (doi:10.1056/NEJMe1315836)

