

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Décembre 2014
Volume 41
Numéro 11

Fiches de transparence: mise à jour
> **p. 91**

Informations récentes novembre
2014: riociguat, tériflunomide,
aflibercept
> **p. 97**

Pas d'arguments en faveur de la
spironolactone en cas d'insuffisance
cardiaque à fraction d'éjection
préservée
> **p. 98**

Pharmacovigilance: acide valproïque:
réévaluation européenne du risque
pendant la grossesse
> **p. 99**

REMERCIEMENTS AUX EXPERTS

Les Folia Pharmacotherapeutica sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction.

Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires concernant les textes parus en 2014:

D. Bayot, H. Beele, M. Berlière, A. Bourda, P. Calle, R. Cauwels, D. Cassiman, P. Chevalier, M. Costers, T. De Bakker, P. De Clerck, M. Decramer, J. De Hoon, L. De Meirleir, B. De Schuiteneer, K. De Smet, A. De Sutter, J. M. Dogné, K. Everaert, J. Flamaing, M. Goethals, H. Habraken, J. Hamdani, C. Hermans, Y. Horsmans, P. Jadoul, T. Lams, H. Lapeere, E. Leuridan, K. Monsieurs, R. Moriaux, G. Musch, M. C. Nassogne, P. Neels, F. Nobels, A. Paeps, W. Peetermans, A. Persu, C. Pilette, M. Ponchon, B. Poppe, K. Roelens, M. Sabbe, P. Starkel, B. Swennen, D. Tennstedt, G. Top, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, H. van den Ameele, K. Van den Maagdenberg, G. Vandermeiren, C. Vandermeulen, F. Van Gompel, Y. Van Laethem, W. Van Paesschen, H. Van Vlierberghe, H. Verhelst, J. Vermeulen, C. Veys, A. M. Vints, J. Warlin, S. Weyers, S. Wyckaert.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef

Prof. Dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J. M. Maloteaux

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.

FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

ADHD

- La définition du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (ADHD) chez l'adulte a été révisée dans le DSM-5. Pour pouvoir poser le diagnostic, les symptômes d'ADHD devaient déjà être présents avant l'âge de 12 ans, et non plus avant l'âge de 7 ans comme mentionné dans le DMS-IV¹⁻⁴.

- Il ressort d'une étude randomisée menée en double aveugle que, même chez les enfants présentant une forme sévère d'ADHD et un QI faible ou des symptômes d'autisme, le méthylphénidate a un effet modérément important sur les symptômes d'ADHD selon l'avis des parents et des enseignants^{5,6}.

- L'indication de l'atomoxétine, enregistrée au départ uniquement pour les enfants à partir de l'âge de 6 ans et pour les adolescents, a été élargie aux adultes. Des doutes subsistent cependant en ce qui concerne le rapport bénéfice/risque chez l'adulte, étant donné qu'il n'est pas clair que l'amélioration soit cliniquement significative et que l'innocuité à long terme est incertaine⁷.

- Suite à des études randomisées et des méta-analyses, une mise en garde avait été formulée précédemment en ce qui concerne la possibilité d'un risque accru de pensées suicidaires liées à l'atomoxétine. Dans une étude observationnelle de grande taille, dans laquelle les patients traités servaient aussi de contrôle durant les périodes non médicamenteuses, l'usage d'atomoxétine ou d'autres médicaments utilisés dans l'ADHD n'a cependant pas été associé à un risque accru d'événements de type suicidaire. Au contraire, l'étude a même révélé un effet plutôt protecteur du méthylphénidate⁸.

Troubles anxieux

Les études portant sur le traitement des enfants présentant des troubles anxieux sont générale-

ment de courte durée. Début 2014, deux études de suivi de la *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study* (CAMS) ont été publiées. L'étude CAMS est une étude randomisée et contrôlée par placebo, menée auprès de 488 enfants et adolescents, ayant évalué trois traitements: une thérapie cognitive comportementale, l'ISRS sertraline, et l'association "thérapie cognitive comportementale + sertraline". Après 12 semaines, l'association thérapeutique est apparue nettement plus efficace dans l'étude CAMS que les traitements séparés, et certainement que le placebo.

- La première étude de suivi a rapporté les résultats d'un traitement d'entretien poursuivi pendant 6 mois chez 325 enfants qui avaient bien réagi à leur traitement pendant l'étude CAMS (les réponders) et qui ont continué à recevoir le même traitement. Après ce traitement d'entretien de six mois, un effet légèrement plus marqué était toujours observé avec le traitement combiné (plus de 80 % de réponses) par rapport à la sertraline en monothérapie ou à la thérapie cognitive comportementale à elle seule (pour les deux plus de 70 % de réponses)⁹.

- La deuxième étude de suivi a rapporté les résultats d'un suivi observationnel au cours duquel 59 % de tous les enfants initialement inclus dans l'étude CAMS ont pu être suivis pendant six ans, et ce indépendamment du fait qu'ils poursuivaient ou non le traitement comme administré dans l'étude CAMS. La nature du traitement initial n'avait pas d'impact sur le résultat: après 6 ans, une rémission a été observée chez à peu près la moitié des enfants, quel que soit le traitement initial. Les enfants qui avaient initialement bien réagi au traitement aigu (les réponders) fonctionnaient

toutefois mieux après 6 ans que les enfants qui n'avaient pas bien réagi initialement (à peine répondeurs ou non-répondeurs)^{10,11}.

Hypertrophie bénigne de la prostate

- L'efficacité et l'innocuité de l'association d'un α_1 -bloquant et d'un anticholinergique pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate ont été évaluées dans une méta-analyse^{12,13}. Les auteurs ont trouvé 7 études randomisées dans lesquelles l'association avait été comparée à un α_1 -bloquant en monothérapie. Le type d' α_1 -bloquant ou d'anticholinergique ainsi que les doses utilisées variaient d'une étude à l'autre. L'association n'a pas entraîné d'amélioration cliniquement significative, en comparaison à un α_1 -bloquant en monothérapie, sur la composante du score IPSS (*International Prostate Symptom Score*) qui évalue les difficultés à retenir l'urine (0,7 points de différence sur une échelle de 0 à 15). Le nombre de mictions a diminué de 0,69 épisodes par jour. Après 12 semaines de traitement, le risque de rétention était plus marqué (1,4 %) dans le groupe qui recevait l'association que dans le groupe qui recevait l' α_1 -bloquant en monothérapie (0,4 %).

- Une synthèse méthodique a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements combinés sur les symptômes *LUTS* (*Lower Urinary Tract Symptoms*, terme général utilisé pour désigner à la fois les symptômes de prostatisme et/ou d'incontinence)¹⁴. La plupart des études ayant évalué un traitement associant un anticholinergique et un α_1 -bloquant n'ont pas pu montrer de différence par rapport à un α_1 -bloquant en monothérapie. Un traitement associant un inhibiteur de la 5- α -réductase et un α_1 -bloquant n'est apparu qu'après 6 à 12 mois un peu plus efficace au niveau symptomatique qu'un α_1 -bloquant en monothérapie (différence de 0,8 à 2,5 points sur l'échelle IPSS de 30 points, une différence de 4 points étant

considérée comme cliniquement significative). On peut conclure que, par rapport à un α_1 -bloquant en monothérapie, l'association d'un α_1 -bloquant à un anticholinergique ou à un inhibiteur de la 5- α -réductase n'entraîne pas de différences cliniquement significatives ni sur les symptômes classiques de prostatisme ni sur les symptômes LUTS plus généraux.

- L'innocuité à long terme des inhibiteurs de la 5- α -réductase en ce qui concerne la survenue de cancers prostatiques de haut grade avait suscité des inquiétudes [voir Folia d'octobre 2012]. Dans une étude de cohorte prospective récemment publiée, l'usage d'inhibiteurs de la 5- α -réductase n'a toutefois pas été associé à un risque accru de cancer prostatique de haut grade¹⁵. Etant donné que le nombre de cancers prostatiques de haut grade était trop limité dans cette étude (manque de puissance statistique), le risque ne peut cependant pas être définitivement exclu selon les auteurs. Le nombre total de cancers prostatiques était moins élevé chez les patients traités par un inhibiteur de la 5- α -réductase.

Démence

- D'après une méta-analyse d'études randomisées menées chez des patients atteints d'une démence liée à la maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy, une amélioration statistiquement significative selon l'avis global du médecin traitant est obtenue aussi bien avec les inhibiteurs des cholinestérases qu'avec la mémantine^{16,17}. Les inhibiteurs des cholinestérases améliorent également les fonctions cognitives. La signification clinique du bénéfice obtenu est toutefois incertaine et on ignore si l'effet se maintient au-delà de 6 mois. Des études avec un suivi plus long sont nécessaires.

- Les anticorps monoclonaux humanisés contre la protéine β -amyloïde suscitent de grands espoirs pour le traitement de patients

atteints de la maladie d'Alzheimer. Les études cliniques avec le bapineuzumab et le solanézumab menées dans le cadre d'études contrôlées par placebo ont cependant donné des résultats décevants^{18,19}.

- Jusqu'à présent, on ne disposait pas d'études bien menées et d'assez grande envergure pour pouvoir définir la place des antidépresseurs dans le traitement de l'agitation en cas de démence. Une étude récente, contrôlée par placebo et menée en double aveugle, a évalué l'effet de l'ISRS citalopram chez 186 personnes âgées agitées atteintes de la maladie d'Alzheimer²⁰. La dose quotidienne administrée était de 30 mg, c.-à-d. une dose supérieure à la dose maximale recommandée de 20 mg chez les personnes âgées. D'après l'avis du médecin, une amélioration modérée ou plus marquée de l'agitation était constatée chez 40 % des personnes âgées après 9 semaines de traitement par le citalopram, par rapport à 26 % dans le groupe placebo. Les cas de régression cognitive et d'allongement de l'intervalle QT étaient toutefois un peu plus fréquents avec le citalopram qu'avec le placebo. En comparaison avec le placebo, le citalopram était plus fréquemment associé à de l'anorexie, de la diarrhée et de la fièvre, mais moins fréquemment à de l'insomnie ou à une perte de poids.

- Une nouvelle *Cochrane Review* sur le traitement médicamenteux des troubles du sommeil chez les personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer n'a pas inclut d'études randomisées sur les benzodiazépines²¹. L'administration de mélatonine (2 études chez 184 patients) ou de rameltéon (un agoniste du récepteur à la mélatonine non disponible en Belgique, 1 étude chez 74 patients) n'a pas prolongé la durée du sommeil. L'administration de trazodone à raison de 50 mg/j (1 étude chez 30 patients) a entraîné un gain de sommeil de 43 minutes. Les troubles du sommeil chez les patients atteints de la mala-

die d'Alzheimer sont donc à peine étudiés et les résultats observés sont très modestes.

Prise en charge des dermatomycoses

- Une *Cochrane Review* récente a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements locaux en cas de tinea corporis et de tinea cruris. La plupart des traitements locaux, dont les dérivés azoliques et la terbinafine, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo. Des études comparatives n'ont pas montré de différences entre les dérivés azoliques et la terbinafine en termes de guérison mycologique et clinique. L'ajout d'un corticostéroïde à un antimycosique augmente les chances de guérison clinique mais n'aboutit pas à une différence sur le plan de la guérison mycologique. Ceci pourrait inciter à arrêter le traitement de manière trop précoce²².

- Une mise à jour de *Clinical Evidence* sur l'onychomycose confirme le message de la Fiche de transparence: un traitement oral par l'itraconazole ou par la terbinafine est efficace d'un point de vue mycologique et clinique, la terbinafine s'avérant supérieure à l'itraconazole, avec une guérison satisfaisante d'un point de vue clinique et esthétique dans seulement 50 % des cas²³. La plupart des traitements locaux ne sont pas suffisamment étayés. On dispose de preuves d'une efficacité limitée (environ 30 % de guérison) que pour le vernis à ongles à base de ciclopirox par rapport au placebo.

- L'efficacité du vernis à ongles à base de ciclopirox a été étudiée chez des enfants présentant une onychomycose dans une étude randomisée récente²⁴. Après 32 semaines, une guérison clinique a été constatée chez 71 % des enfants, par rapport à 22 % dans le groupe placebo. Les auteurs suggèrent que les antimycosiques à usage topique sont plus efficaces chez les enfants que chez les adultes parce que leurs ongles sont moins épais.

Diabète de type 2

- Une étude ayant inclus uniquement des patients âgés de plus de 70 ans, a évalué l'effet de la linagliptine chez des patients qui n'obtenaient pas un contrôle glycémique suffisant avec leur traitement antidiabétique habituel (metformine, sulfamidé hypoglycémiant et/ou insuline)²⁵. Après 24 semaines, le taux d'HbA1c avait diminué en moyenne de 0,64 % avec la linagliptine par rapport au placebo. On ne dispose pas de données sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité). Les effets indésirables ont été qualifiés de sévères chez 8,6 % des patients sous linagliptine, par rapport à 6,3 % des patients sous placebo (sans mention du calcul statistique). Les hypoglycémies représentaient l'effet indésirable le plus fréquent dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative. Les hypoglycémies sous linagliptine étaient plus nombreuses chez les patients qui prenaient un sulfamidé hypoglycémiant en traitement de base, probablement du fait de l'association de deux médicaments stimulant la sécrétion résiduelle d'insuline²⁶. À propos des gliptines, voir aussi Folia de mai 2013 et de novembre 2014 en ce qui concerne l'alogliptine.

- Une étude de cohorte rétrospective a analysé les événements cardio-vasculaires et la mortalité totale chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés sous metformine et chez qui le traitement a été intensifié soit par un sulfamidé hypoglycémiant, soit par l'insuline²⁷. Les résultats montrent que l'ajout d'une insuline, par rapport à celle d'un sulfamidé hypoglycémiant, était associé à un risque accru d'événements cardio-vasculaires non mortels et de mortalité totale. Ces résultats vont à l'encontre de ce que les auteurs avaient supposé²⁸. Selon certains auteurs, l'instauration précoce d'une insulinothérapie serait en effet avantageuse, surtout parce que celle-ci préserve la fonction

des cellules bêta du pancréas²⁷. Ceci souligne la nécessité de disposer d'études randomisées contrôlées pour pouvoir déterminer quelle est la meilleure association à la metformine.

- La canaglifozine, un antidiabétique d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de SGLT2, est commercialisée depuis le 1^{er} décembre 2014. Ce nouvel antidiabétique est discuté dans la rubrique « Informations récentes décembre 2014 » parue dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web) et qui paraîtra également dans les Folia de janvier 2015.

- Une méta-analyse a comparé l'effet des IECA et des sartans sur la mortalité totale, la mortalité cardio-vasculaire et les événements cardio-vasculaires chez des patients diabétiques de type 2. L'étude indique un avantage en faveur des IECA²⁹. Trente-cinq études randomisées ont été analysées; une seule étude a comparé les deux classes thérapeutiques entre elles, les autres études étaient des comparaisons soit d'un IECA soit d'un sartan avec un placebo ou un autre traitement actif. Les IECA étaient associés à une réduction significative de la mortalité totale (réduction relative, RR = 13 %), de la mortalité cardio-vasculaire (RR = 17 %) ainsi que des événements cardio-vasculaires majeurs (RR = 14 %). Les sartans n'ont montré aucun bénéfice sur ces critères, malgré le fait que leur usage était associé à une réduction du risque de décompensation cardiaque de 30 %³⁰. Ces résultats indiquent clairement que les IECA sont un premier choix chez les patients diabétiques.

Insomnie

- Les troubles du sommeil chez les personnes soumises à un régime de travail en équipes constituent un problème bien connu. Une *Cochrane Review* a constaté (à partir d'études de faible qualité) un effet positif avec la mélatonine sur la durée du sommeil, mais pas sur la durée d'endormissement. Le bénéfice en

termes de durée de sommeil était plutôt limité (17 minutes la nuit, 24 minutes en journée). Avec la zopiclone, aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de durée de sommeil, n'a pu être constaté dans une étude de petite taille. La seule étude portant sur les benzodiazépines n'a pas fourni l'information nécessaire et n'a pas pu être incluse dans la méta-analyse. On n'a pas trouvé d'études avec des antidépresseurs³¹. Davantage d'études sont nécessaires, également avec d'autres médicaments, concernant la prise en charge médicamenteuse de ce problème important.

- Dans la Fiche de transparence, il était déjà mentionné qu'une intervention minimale du médecin, sous forme d'un courrier invitant à l'arrêt, augmentait les chances de réussite d'un arrêt progressif de la consommation de benzodiazépines. Une étude randomisée portant sur 303 personnes âgées vivant à domicile et qui prenaient des benzodiazépines depuis longtemps (durée d'utilisation de 10 ans en moyenne, dose quotidienne moyenne de 1,3 mg de lorazépam ou équivalent), a également montré le succès d'une intervention minimale par le pharmacien^{32,33}. En remettant une brochure informative sur les inconvénients liés aux benzodiazépines et en proposant des suggestions pour les arrêter de manière progressive, on a pu inciter 27 % des personnes âgées à arrêter complètement les benzodiazépines, par rapport à seulement 5 % dans le groupe-témoin. Les personnes atteintes de démence ou d'un trouble psychique sévère étaient toutefois exclues de cette étude.

Prise en charge de l'incontinence urinaire

- L'agence australienne des médicaments a reçu 31 notifications d'un syndrome sérotoninergique lié à la duloxétine, utilisée dans la dépression mais également dans l'incontinence d'effort (syn. incontinence de stress)³⁴.

Dans 21 des cas notifiés, la duloxétine était le seul médicament pouvant être mis en cause. Le syndrome sérotoninergique potentiellement fatal se caractérise par de l'hyperthermie, de l'hyperréflexie, de l'agitation et des myoclonies; des convulsions et de la tachycardie ventriculaire surviennent rarement, avec parfois une issue fatale³⁵.

- Une directive de l'*American College of Physicians* confirme les messages-clés de la Fiche de transparence³⁶. La première étape dans la prise en charge de l'incontinence urinaire est non médicamenteuse: rééducation périnéale en cas d'incontinence d'effort et entraînement vésical en cas d'incontinence d'urgence (syn. incontinence de stress). Chez les femmes obèses souffrant d'incontinence urinaire, on conseille une perte de poids et des exercices. Le traitement médicamenteux a une place dans l'instabilité vésicale avec incontinence urinaire en cas d'échec de l'entraînement vésical. La duloxétine et les estrogènes par voie systémique sont déconseillés en cas d'incontinence d'effort.

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

- Une étude de cohorte a étudié l'efficacité et l'innocuité de l'association d'un antiagrégant et d'un antagoniste de la vitamine K chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et d'une coronaropathie stable³⁷. L'association d'un antagoniste de la vitamine K et d'acide acétylsalicylique, ou d'un antagoniste de la vitamine K et de clopidogrel n'a pas entraîné moins d'évènements coronariens ou de thromboembolies qu'un antagoniste de la vitamine K en monothérapie. Les associations augmentent par contre le risque d'hémorragies sévères. Dans une directive écossaise récente, l'association d'un antagoniste de la vitamine K et d'acide acétylsalicylique est déconseillée chez les patients atteints de FA et de coronaropathie, ce qui est conforme avec les études mention-

nées plus haut et d'autres études³⁸.

- Une méta-analyse a évalué l'efficacité et l'innocuité des nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) dans plusieurs indications chez des personnes âgées de plus de 75 ans^{39,40}. Les auteurs ont inclus des études randomisées ayant comparé le rivaroxaban, l'apixaban ou le dabigatran avec un traitement conventionnel (antagoniste de la vitamine K, héparine de bas poids moléculaire ou acide acétylsalicylique). Les NOAC n'étaient pas associés à un risque accru d'hémorragies majeures ou d'hémorragies cliniquement significatives par rapport au traitement conventionnel. Le risque d'AVC ou d'embolie systémique était plus faible avec les NOAC. Toutes les études n'ont pas rapporté les hémorragies, et aucune étude n'a rapporté la fonction rénale ou le poids corporel. Une des limites de ces études randomisées vient du fait que les patients inclus étaient en assez bonne santé (peu de comorbidité, peu de polymédication). Les données de cette méta-analyse contrastent avec celles d'études observationnelles publiées antérieurement et qui avaient montré un risque accru d'hémorragies. Les auteurs de la méta-analyse suggèrent que le risque d'hémorragies est davantage influencé par une comorbidité que par un âge plus avancé, et recommandent la prudence chez les personnes âgées dont la fonction rénale est réduite ou qui ont un faible poids corporel, ce qui est conforme à d'autres constatations.

- Une revue systématique a comparé l'efficacité et l'innocuité des différentes options thérapeutiques rétablissant le rythme sinusal ou ralentissant la fréquence ventriculaire⁴¹. Chez les personnes âgées présentant peu ou pas de symptômes de fibrillation auriculaire, le traitement médicamenteux ralentissant le rythme ventriculaire (*rate control*) est aussi efficace sur les critères d'évaluation mortalité et AVC que le traitement médicamenteux rétablissant le

rythme (*rhythm control*). Les études ayant comparé les antiarythmiques entre eux sont trop limitées pour pouvoir privilégier un antiarythmique en particulier. Toutefois, le diltiazem et le vérapamil se sont avérés plus efficaces que la digoxine pour ralentir le rythme ventriculaire. Il ressort également de cette revue systématique que, chez les jeunes patients (dans cette revue, âgés en moyenne de 55 ans) atteints de fibrillation auriculaire paroxystique, le rétablissement du rythme sinusal par isolation des veines pulmonaires (PVI), une forme d'ablation, est plus efficace que les antiarythmiques en termes de récurrences de fibrillation auriculaire après 12 mois. D'après les auteurs, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne d'autres techniques d'ablation ou des populations plus âgées.

- Une étude randomisée récente a comparé l'ablation par cathétérisme (PVI) à des antiarythmiques chez des patients atteints de FA paroxystique symptomatique n'ayant pas encore été traités⁴². Dans le groupe ayant reçu le traitement médicamenteux, 72,1 % des patients ont récidivé dans les 2 ans ; dans le groupe ayant subi l'ablation, ce chiffre s'élevait à 54,5 %. On n'a pas observé de différences entre les deux groupes sur le critère d'évaluation « qualité de vie ». Dans 9 % des interventions d'ablation, des complications sévères ont été rapportées, la tamponnade cardiaque étant la complication la plus fréquente. L'ablation en tant que première étape doit certainement faire l'objet de davantage d'études pour permettre une sélection nuancée.

Prise en charge du rhume des foins, prise en charge des leucorrhées: concernant ces sujets, aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée cette dernière année.

Note de la rédaction

Les références sont disponibles sur notre site Web.

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

- Le **riociguat** (**Adempas**®▼; chapitre 1.13.1.), est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble et possède des propriétés vasodilatatrices. Il est indiqué dans le traitement de certaines formes d'hypertension pulmonaire. Ses effets indésirables consistent essentiellement en des céphalées, des vertiges, une hypotension, des troubles gastro-intestinaux et un œdème des extrémités. Une tératogénicité a été rapportée chez l'animal. Le riociguat est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) (voir tableaux Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). L'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypotension. On ne dispose pas de données comparatives avec des médicaments appartenant à d'autres classes utilisés dans cette indication. L'efficacité et l'innocuité à long terme du riociguat ne sont pas connues.¹

- Le **tériflunomide** (**Aubagio**®▼; chapitre 12.3.2.14.) est un immunomodulateur à usage oral indiqué comme monothérapie pour la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions. Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, un immunomodulateur utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.2.). Le profil d'effets indésirables du tériflunomide est comparable à celui du léflunomide et consistent surtout en: troubles gastro-intestinaux, alopecie, hépatotoxicité, troubles hématologiques, hypertension et sensibilité accrue aux infections. Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénicité. Les résultats des études disponibles montrent une diminution statistiquement significative du taux annuel

de poussées avec le tériflunomide par rapport au placebo, mais le bénéfice clinique est modeste, et un effet sur l'aggravation du handicap n'a pas été démontré. Il n'est pas prouvé que le tériflunomide soit supérieur à l'interféron. Bien que le tériflunomide, tout comme le fingolimod [voir Folia de mars 2012], présente l'avantage d'un traitement par voie orale, il convient de tenir compte de l'efficacité limitée, des effets indésirables potentiellement graves, du coût onéreux et de l'expérience plus limitée avec ces nouveaux médicaments. Ces médicaments ne sont dès lors pas des premiers choix dans cette indication [en ce qui concerne le traitement de la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions, voir Folia de mars 2009].²

- **L'affibercept** (**Zaltrap**®▼; chapitre 13.6.) est un inhibiteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) qui était déjà disponible en solution pour injection intravitréenne dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (Eylea®▼; voir 16.10.). L'affibercept est maintenant indiqué, à doses plus élevées, pour le traitement du carcinome colorectal métastaté, en association à une chimiothérapie. Le gain de survie dans les études était tout au plus de quelques semaines. On ne dispose pas de données comparatives avec le bévacizumab, un autre inhibiteur du VEGF utilisé dans le traitement du carcinome colorectal métastaté. Les effets indésirables de l'affibercept sont ceux des inhibiteurs du VEGF: hypertension artérielle, thromboembolies artérielles, hémorragies, perforations intestinales. La place de l'affibercept dans le traitement du cancer colorectal métastaté n'est pas encore claire.³

1 *Australian Prescriber* 2014 ; 37 :1-2

2 *Australian Prescriber* 2013 ; 36 :1-2 ; *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 :808-12 ; *Pharma Selecta* 2014 ; 30 :29-31

3 *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 :258 1 à 4

PAS D'ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA SPIRONOLACTONE EN CAS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE

Dans les Folia de mars 2014, un article a été consacré au traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. Il y est mentionné que le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (fraction d'éjection du ventricule gauche > 50 %) n'a été que peu étudié et que, pour aucun traitement, un effet positif sur des critères d'évaluation forts n'a été démontré jusqu'à présent.

Récemment, les résultats de l'étude TOPCAT¹ sur la spironolactone chez des personnes atteintes d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ont été publiés. Dans cette étude menée en double aveugle, 3.445 patients atteints d'une insuffisance cardiaque légère à modérément sévère (classe NYHA II-III) avec une fraction d'éjection préservée ont été randomisés entre la spironolactone à raison de 15 à 45 mg par jour et un placebo. Tous les patients recevaient déjà un traitement standard comprenant un diurétique augmentant la perte de potassium, un IECA ou un

sartan et un bêta-bloquant. Après 3,3 ans, le critère d'évaluation primaire (critère composite regroupant la mortalité cardio-vasculaire, les arrêts cardiaques réanimés avec succès et les hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque) est apparu chez 18,6 % des patients traités par la spironolactone, contre 20,4 % dans le groupe placebo, une différence non significative. Les cas d'hyperkaliémie étaient plus fréquents chez les patients traités par la spironolactone, malgré le fait que les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère aient été exclus de l'étude.

Chez les patients insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée, il est recommandé d'instaurer un traitement par un diurétique augmentant la perte de potassium afin de prévenir les symptômes tels qu'un œdème pulmonaire; on peut envisager d'y ajouter un IECA ou un β -bloquant. Pour l'heure, il n'y a pas d'arguments pour instaurer un traitement par spironolactone chez ces patients.

1 N Engl J Med 2014;370:1383-92 (doi: 10.1056/NEJMoa1313731) avec éditorial 1453-4 (doi: 10.1056/NEJMe1401231)

ACIDE VALPROÏQUE: RÉÉVALUATION EUROPÉENNE DU RISQUE PENDANT LA GROSSESSE

Le caractère tératogène de l'acide valproïque, entre autres le risque d'anomalies au niveau du tube neural, est déjà connu depuis longtemps. En outre, en cas d'exposition in utero, il y a une forte suspicion de risque accru d'autisme et d'effets négatifs sur les fonctions cognitives à long terme.

Suite à la publication en 2013 de nouvelles études concernant ces risques, ces données ont été confirmées lors d'une évaluation récente, par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* ou PRAC) de l'agence européenne des médicaments (EMA)¹. Le PRAC souligne que les enfants exposés in utero à l'acide valproïque présentent un risque de malformations (telles que des anomalies du tube neural et des fentes palatines) de l'ordre de 11%, comparé à un risque de base de 2 à 3%. Des études observationnelles récentes renforcent également la suspicion d'un risque accru de troubles du développement (entre autres troubles de l'apprentissage de la marche et de la parole, troubles

de la mémoire, difficultés d'élocution et de langage) chez les enfants en âge préscolaire qui avaient été exposés in utero à l'acide valproïque, ainsi que d'un risque accru d'autisme.

Sur base de ces données, le PRAC recommande de ne pas utiliser l'acide valproïque pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative efficace et bien tolérée. Si l'utilisation de l'acide valproïque chez une femme en âge de procréer est la seule option possible, une contraception efficace doit être instaurée.

L'utilisation de l'acide valproïque dans la prévention de la migraine est contre-indiquée chez la femme enceinte et une contraception est indispensable en cas d'utilisation de ce médicament chez une femme en âge de procréer.

Le risque tératogène des anti-épileptiques sera discuté de façon détaillée dans un prochain numéro des Folia.

1 www.ema.europa.eu > Search document library > mot-clé : "vaproate", documents des 10/10/14 et 14/11/14. voir aussi www.afmps.be (communiqué du 13/10/14)

