

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Juin 2014
Volume 41
Numéro 6

Les Fiches de transparence:
mise à jour

> **p. 46**

Bon à savoir: changements
dans l'offre des vaccins mis
gratuitement à disposition par la
Communauté flamande dans le
cadre des vaccinations de base

> **p. 50**

Informations récentes avril – mai
2014: aclidinium, exénatide à
libération prolongée, *Vitex agnus
castus*, nalméfène, bédaquiline,
bosutinib, dabrafénib,
brimonidine, rétapamuline,
dopamine, benpéridol, penfluridol

> **p. 51**

Bon à savoir: dépendance
alcoolique: le nalméfène
(Selincro®) n'est pas une solution
miracle

> **p. 53**

Pharmacovigilance: préparations
à base de levure de riz
rouge: « naturel » ne signifie pas
nécessairement « inoffensif »

> **p. 54**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme chaque semestre, une mise à jour des Fiches de transparence est proposée dans les Folia. Ces mises à jour vous informent en quelques pages de données récentes sur des sujets importants.

La levure de riz rouge a un effet bénéfique sur le métabolisme des lipides et certains la préfèrent “parce que c’est un produit naturel”. Cependant, il existe peu de données démontrant que la levure de riz rouge a également un effet sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Ce produit naturel contient entre autres une quantité non standardisée de lovastatine, une statine qui n’est pas commercialisée en Belgique. Des cas de rhabdomyolyse et d’atteintes hépatiques ont été décrits avec la levure de riz rouge. Ainsi, pour les produits naturels comme pour les médicaments obtenus par un procédé chimique, le principe qui prévaut est que l’innocuité n’est pas garantie.

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

Goutte

Lors de l'instauration d'un traitement par l'allopurinol, il est généralement recommandé d'administrer concomitamment un AINS ou de la colchicine pendant au moins un mois, et d'attendre suffisamment longtemps après la crise de goutte avant de débiter le traitement, pour éviter de précipiter une nouvelle crise suite à la mobilisation des dépôts d'urate. Ceci a été vérifié dans une étude contrôlée par placebo, menée en double aveugle auprès de 57 hommes présentant une crise aiguë de goutte¹⁻³. Les résultats suggèrent que le fait d'ajouter immédiatement l'allopurinol (300 mg p.j) à un traitement par l'indométacine et la colchicine ne comporte pas plus de risques en termes de nouvelles crises de goutte après 30 jours, que lorsque l'allopurinol est instauré seulement après dix jours². Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour le confirmer.

Troubles gastriques

Dans la Fiche de transparence, il est mentionné qu'il existe des preuves limitées en faveur de l'efficacité des antidépresseurs tricycliques en cas de dyspepsie fonctionnelle, et que des études à ce sujet avec les ISRS font défaut. Quelques nouvelles études randomisées suggèrent que les ISRS ne soulagent pas les symptômes de dyspepsie fonctionnelle⁴. Si l'on envisage néanmoins un traitement antidépresseur, on optera de préférence pour l'amitriptyline ou l'imipramine.

Migraine

Traitement de la crise migraineuse aiguë

– Une *Cochrane Review* a analysé l'efficacité et la tolérance au diclofénac par voie orale à la dose de 50 mg, seul ou en association à un

antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte⁵. Cinq études ont été incluses (1.356 participants). Les auteurs concluent qu'un traitement par le diclofénac est efficace pour soulager la crise migraineuse. Deux heures après la prise du médicament, la douleur avait complètement disparu chez 22 % des patients, et avait diminué d'intensité chez 55 % d'entre eux (avec placebo respectivement 11 % et 39 %). Les effets indésirables dans les études incluses étaient la plupart du temps légers et transitoires, et survenaient à une fréquence comparable par rapport au placebo.

– Une *Cochrane Review* a analysé l'efficacité du naproxène par voie orale à la dose de 500 ou 825 mg, seul ou en association à un antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte⁶. Quatre études (2.149 participants) ont été incluses. Deux heures après le traitement, la douleur avait complètement disparu chez 17 % des patients et avait diminué d'intensité chez 45 % d'entre eux (avec placebo respectivement 8 % et 29 %). Les effets indésirables étaient légèrement plus fréquents avec le naproxène par rapport au placebo.

– Une *Cochrane Review* a évalué la combinaison de 2 traitements oraux avec des modes d'action différents (sumatriptan et naproxène) par rapport au placebo ou à une monothérapie par un de ces deux médicaments, dans le traitement de la crise migraineuse⁷. La question était de savoir si la combinaison de ces deux traitements a une plus-value par rapport aux deux médicaments utilisés séparément. Douze études ont été incluses (3.663 participants ont reçu un traitement combiné, 3.682 un placebo, 964 du sumatriptan seul et 982 du naproxène seul). La combinaison s'est avérée statistiquement supérieure au placebo et à chacun

des traitements utilisés séparément, bien que la plus-value de la combinaison par rapport au sumatriptan seul ne soit pas très importante selon les auteurs. Un soulagement plus important des symptômes a été rapporté lorsque les médicaments étaient pris rapidement après le début de la crise migraineuse. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec le naproxène et le placebo qu'avec le sumatriptan et la combinaison.

- Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant évalué le paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse n'en modifie pas les conclusions précédentes. Le paracétamol à la dose de 1 gramme est plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la crise migraineuse⁸. Sur base de comparaisons indirectes, les auteurs considèrent que le paracétamol est un peu moins efficace que certains AINS et que l'acide acétylsalicylique. Etant donné la bonne tolérance au paracétamol, celui-ci peut néanmoins être utile dans le traitement de la crise migraineuse en cas de contre-indication ou d'intolérance aux AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

Traitement prophylactique de la migraine

- Une *Cochrane Review* a évalué l'efficacité du topiramate dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte⁹. Les auteurs concluent que le topiramate à la dose de 100 mg p.j. réduit la fréquence des crises migraineuses mais ne semble pas plus efficace que d'autres traitements utilisés en prévention de la migraine (amitriptyline, flunarizine, propranolol). Dans 2 études (120 participants), le topiramate semblait montrer un avantage significatif, mais faible, par rapport à l'acide valproïque (la prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base d'acide valproïque en Belgique).

- Une *Cochrane Review* a étudié l'efficacité de la gabapentine et de la prodrogue gabapentine

énacarbil par rapport au placebo dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte¹⁰. Ces antiépileptiques ne semblent pas plus efficaces qu'un placebo, et leurs effets indésirables sont fréquents (surtout vertiges et somnolence). La prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base de gabapentine en Belgique.

Douleurs neurogènes et zona

- *La Revue Prescrire* met en garde contre des effets indésirables cardiaques potentiels (arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque, palpitations, infarctus du myocarde) avec la prégabaline, même à la faible dose utilisée en cas de douleurs neurogènes. Ces effets indésirables ont été surtout rapportés chez des patients présentant déjà des troubles cardio-vasculaires, et ce assez rapidement après l'instauration du traitement¹¹.

- L'efficacité du topiramate (200 à 400 mg p.j.) dans la neuropathie diabétique douloureuse a été évaluée dans une *Cochrane Review* (incluant 1.643 patients)¹². Il n'y a pas de preuves d'une plus-value du topiramate par rapport au placebo; le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était nettement plus élevé dans le bras "topiramate".

- L'utilité des antiviraux en prévention de la névralgie postherpétique fait de plus en plus l'objet de discussions. Il ressort d'une mise à jour d'une *Cochrane Review* que ni l'aciclovir ni le famciclovir, administrés à la phase aiguë de l'éruption herpétique, ne réduisent l'incidence de la névralgie postherpétique à quatre mois et à six mois, pas même chez les patients âgés de plus de 50 ans¹³.

Sevrage tabagique

- Il ressort d'une étude randomisée contrôlée par placebo, menée chez 657 adultes fumeurs, que l'efficacité et l'innocuité de la cigarette électronique (e-cigarette) contenant de la

nicotine ne sont pas supérieures à celles des patches à la nicotine pour parvenir à un sevrage complet. Après six mois, 7,3 % des participants utilisant une e-cigarette contenant de la nicotine et 5,8 % des participants utilisant des patches à la nicotine avaient complètement arrêté de fumer, par rapport à 4,1 % avec une e-cigarette placebo. En revanche, le nombre de fumeurs ayant diminué d'au moins de moitié leur consommation de cigarettes classiques était plus grand parmi les utilisateurs de e-cigarettes à base de nicotine que parmi les utilisateurs de patches à la nicotine. On n'a pas observé de différences en termes d'apparition d'effets indésirables¹⁴⁻¹⁷. La place exacte de la e-cigarette reste donc peu claire. D'après une méta-analyse en réseau de *Cochrane Reviews* regroupant des données provenant de comparaisons directes et indirectes de produits, le traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la varénicline, la cytisine (non commercialisée en Belgique) et la nortriptyline sont efficaces dans le sevrage tabagique. La varénicline est plus efficace que le traitement de substitution nicotinique et que la bupropione, mais pas plus efficace qu'un traitement associant divers produits nicotiniques (patches, gomme à mâcher,...). La comparaison entre la varénicline et le traitement de substitution nicotinique repose toutefois uniquement sur des données comparatives indirectes. Des études comparatives directes supplémentaires sont nécessaires¹⁸⁻²⁰.

- En se basant sur des données post-marketing, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a décidé dans le passé que le RCP et la notice de la varénicline devaient mentionner une mise en garde concernant le risque de symptômes neuropsychiatriques. Une nouvelle analyse de données issues d'études randomisées et d'études de cohorte n'a cependant pas révélé de risque accru de symptômes

neuropsychiatriques en cas d'usage de varénicline, ni chez les personnes ayant des antécédents ou présentant un trouble psychiatrique, ni chez les personnes sans antécédents de trouble psychiatrique^{21,22}.

Obésité

- Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, il a déjà été signalé qu'une revue de l'Agence Européenne des Médicaments n'a pas pu montrer de lien causal entre l'orlistat et l'insuffisance hépatique grave. Ceci a été confirmé dans une nouvelle étude de cohorte menée au Royaume-Uni auprès d'environ 95.000 utilisateurs d'orlistat^{23,24}.

- Sur base des mêmes données, il a été constaté que l'orlistat n'est pas associé, à court terme, à un risque accru de cancer colorectal, comme cela avait été suggéré dans des études antérieures²⁵. En raison du protocole de recherche rétrospectif et de la durée de suivi de trois ans seulement, ces données ne permettent pas d'exclure complètement un tel risque²⁶.

Ces données ne modifient pas la place très limitée de l'orlistat dans le traitement de l'obésité.

Ostéoporose

- Chez des femmes ménopausées ayant arrêté leur traitement par un bisphosphonate (principalement l'alendronate ou le risédronate) ou qui suivaient mal leur traitement, une augmentation statistiquement significative plus importante de la densité osseuse au niveau de la hanche (critère d'évaluation primaire) a été observée après un an de traitement par dénosumab (+ 2,3 %), par rapport au traitement par l'acide ibandronique (+ 1,1 %) ^{27, 28}. On peut s'interroger sur l'impact clinique d'une différence de densité osseuse, et on ignore ce que cela signifie en termes de risque de fractures.

- Il ressort d'études post-marketing que le dénosumab est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère, parfois fatale. Un contrôle régulier de la calcémie est recommandé pendant le traitement, en particulier chez les personnes à risque accru: d'après le RCP, les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou dialysés²⁹. Dans le RCP, il est recommandé d'administrer des suppléments de calcium et de vitamine D aux patients sous dénosumab.

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC)

- Une synthèse méthodique a regroupé les résultats d'études randomisées ayant comparé un traitement par deux antiagrégants à un traitement par un seul antiagrégant chez des patients ayant eu un AVC ischémique ou un AIT³⁰. Les patients ont été traités pendant au moins un an avec un ou deux antiagrégants (acide acétylsalicylique, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine). Le risque de nouvel AVC n'a pas diminué avec un traitement par deux antiagrégants, par rapport à l'acide acétylsalicylique seul ou au clopidogrel seul. Le risque d'hémorragie intracrânienne était plus élevé lors de l'utilisation de deux antiagrégants que lors de l'utilisation du clopidogrel seul (RR 1,46 ; IC 95 % 1,17 à 1,82). En comparaison à l'acide acétylsalicylique en monothérapie, le traitement par l'association n'était pas associé à un risque accru d'hémorragie.

- Ceci a été partiellement remis en cause par une étude récente, menée chez des patients ayant eu un AIT ou un AVC ischémique limité, dans laquelle une diminution significative du risque de nouvel AVC à court terme a été constatée avec l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, par rapport à l'acide acétylsalicylique seul³¹. Cette étude menée en Chine a rando-

misé 5.170 patients, dans les 24 heures après la survenue d'un AIT ou d'un AVC limité, entre un traitement de 90 jours par « clopidogrel + acide acétylsalicylique » ou par « placebo + acide acétylsalicylique ». Dans le groupe recevant du clopidogrel, l'administration d'acide acétylsalicylique a été interrompue après 21 jours. Après 90 jours, le nombre d'AVC était significativement moins grand dans le groupe traité par clopidogrel et acide acétylsalicylique (8,2 % versus 11,7 %, HR 0,68 ; IC 95 % 0,57 à 0,81). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne le nombre d'hémorragies pendant cette courte période de suivi. Le type d'AVC rencontré chez les patients asiatiques diffère toutefois de celui rencontré dans les populations occidentales. Ainsi, les AVC ischémiques seraient plus fréquemment dus à des sténoses intracrâniennes.

- Une synthèse méthodique a étudié l'efficacité des β -bloquants en prévention secondaire d'AVC et d'AIT³². La synthèse comportait 2 études randomisées ayant comparé l'aténolol à raison de 50 mg à un placebo chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT (indépendamment de la présence éventuelle d'une hypertension). Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée sur les critères d'évaluation « AVC », « mortalité » et « évènements cardio-vasculaires ». Il a déjà été suggéré antérieurement que l'aténolol à courte durée d'action protégerait moins bien contre les AVC que les autres traitements antihypertenseurs³³.

Angor stable

- Une synthèse méthodique sur le traitement antithrombotique après la mise en place d'un stent (médicamenteux ou non), confirme la prise en charge actuellement recommandée avec deux antiagrégants³⁴. Ce double traitement antiagrégant consiste en l'administration à vie de 75-100 mg par jour d'acide acétylsalicylique et

pendant 12 mois d'une thiényopyridine (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine) ou de ticagrélor. Chez les patients atteints d'angor mais sans syndrome coronarien aigu, l'association de clopidogrel à 75 mg à l'acide acétylsalicylique constitue le premier choix après la pose d'un stent, en raison du risque plus faible de thrombose de stent, d'infarctus ou d'AVC. Le prasugrel et le ticagrélor sont plus efficaces que le clopidogrel en cas de syndrome coronarien aigu, mais sont associés à un plus grand risque d'hémorragies.

- Des études menées chez des patients porteurs d'un stent et prenant déjà des antago-

nistes de la vitamine K (p.ex. en raison d'une fibrillation auriculaire), révèlent un risque nettement accru d'hémorragies avec une trithérapie (ajout d'acide acétylsalicylique et d'une thiényopyridine à l'antagoniste de la vitamine K) par rapport à une double thérapie par une thiényopyridine + un antagoniste de la vitamine K, mais sans bénéfice en termes de complications thromboemboliques³⁴.

Note

La liste des références et une version plus détaillée de cette mise à jour sont disponibles sur www.cbip.be

Bon à savoir

CHANGEMENTS DANS L'OFFRE DES VACCINS MIS GRATUITEMENT À DISPOSITION PAR LA COMMUNAUTÉ FLAMANDE DANS LE CADRE DES VACCINATIONS DE BASE

Les vaccins administrés aux enfants et aux jeunes dans le cadre de leurs vaccinations de base sont fournis gratuitement par les Communautés, à l'exception du vaccin contre le rotavirus (voir tableau 12a dans le Répertoire). A partir du 1^{er} juillet 2014, quelques changements seront apportés dans l'offre des vaccins mis gratuitement à disposition par la Communauté flamande¹.

- Infanrix Hexa® sera remplacé par Hexyon®.
- Gardasil® (vaccin HPV avec des protéines des sérotypes HPV 6, 11, 16 et 18) sera remplacé par Cervarix® (vaccin HPV avec des protéines des sérotypes HPV 16 et 18). Au lieu de 3 doses, deux doses du vaccin contre le HPV seront administrées (avec un intervalle de 6 mois entre les 2 doses). La vaccination reste gratuite pour les jeunes filles en première année secondaire.
- Tektivax pro adulto® qui est administré chez l'adulte tous les 10 ans pour la vac-

cination de rappel contre le tétanos et la diphtérie, sera remplacé par Boostrix®. Boostrix® contient, en plus de l'anatoxine tétanique et diphtérique, des antigènes du *Bordetella pertussis*. De plus, Boostrix® est également proposé gratuitement pour la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte; la vaccination est recommandée entre la 24^{ème} et la 32^{ème} semaine de grossesse, et ceci à chaque grossesse.

Pour plus de détails, nous renvoyons au communiqué du Bon à savoir en néerlandais du 10/05/14. En Wallonie, aucun changement n'est prévu à court terme en ce qui concerne l'offre de vaccins par la Communauté française. Pour Bruxelles, la question de savoir si ces vaccins peuvent également être obtenus gratuitement ou non, doit encore être discutée avec la Commission communautaire commune.

1 Website Agentschap Zorg en Gezondheid www.zorg-en-gezondheid.be/Nieuws/Gratis-vaccinatie-tegen-kinkhoest-voor-zwangeren-en-anderen-volwassenen-vanaf-1-juli/

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

- **L'aclidinium (Bretaris Genuair®▼**; chapitre 4.1.2.2.) est, tout comme le tiotropium et le glycopyrronium, un anticholinergique inhalé à longue durée d'action. L'aclidinium est proposé dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), et ce à raison de deux inhalations par jour. Dans les études comparatives, l'aclidinium n'a pas été plus efficace que le tiotropium sur la fonction respiratoire (volume expiratoire maximal pendant la première seconde ou VEMS). On ne dispose pas de données quant à un effet éventuel sur le pronostic à long terme ou la fréquence des exacerbations. Les effets indésirables de l'aclidinium sont ceux des autres anticholinergiques inhalés. Comme avec les autres anticholinergiques, l'utilisation d'aclidinium doit faire l'objet d'une attention particulière en ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables cardiovasculaires, tels que des arythmies, chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire instable [voir Folia de mars 2014].^{1,2}

- La spécialité **Bydureon®** est une **formulation à libération prolongée à base d'exénatide**, un incrétinomimétique utilisé dans le diabète de type 2 (chapitre 5.1.6.). La posologie proposée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est de 2 mg en une injection sous-cutanée une fois par semaine. Après la première injection, les concentrations plasmatiques d'exénatide n'augmentent que progressivement

pendant 6 à 7 semaines avant d'atteindre l'état d'équilibre, ce qui peut entraîner une augmentation transitoire de la glycémie en cas de passage de l'exénatide en 2 injections journalières à l'exénatide à libération prolongée. Cette nouvelle formulation ne modifie pas le positionnement de celui-ci: l'exénatide n'est pas un traitement de premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2.

- La spécialité à base de l'extrait sec de **Vitex agnus castus (Donnafyta Premens®▼**; chapitre 6.9.) est proposée pour le traitement du syndrome prémenstruel. La posologie proposée dans le RCP est de 1 comprimé par jour pendant 3 cycles consécutifs (maximum 6 mois). Les effets indésirables consistent surtout en des réactions allergiques, ainsi que des céphalées, des vertiges et des troubles gastro-intestinaux. En raison des effets dopaminergiques et estrogéniques des fruits de *Vitex agnus castus*, des interactions avec les agonistes et antagonistes de la dopamine, les estrogènes et anti-estrogènes ne peuvent être exclues. La prudence s'impose également chez les patientes atteintes ou avec des antécédents de tumeurs estrogénodépendantes ou de troubles hypothalamo-hypophysaires (p.ex. prolactinome).³

- Le **nalméfène (Selincro®▼**; chapitre 10.5.1.), un antagoniste des récepteurs morphiniques apparenté à la naltrexone, est proposé pour aider à réduire la consommation d'alcool chez des patients alcoolodépendants.

1 *La Revue Prescrire* 2013 ;33 :654-5

2 *Pharma Selecta* 2013 ;29 :32-6

3 *Australian Prescriber* 2001 ;24 : 123

Il est discuté séparément dans la rubrique « Bon à savoir » dans ce même numéro.

- La **bédaquiline** (**Sirturo®**▼; chapitre 11.1.8.5.), un antibiotique de la famille des diarylquinolines, est réservée, en association à d'autres antituberculeux et en milieu spécialisé, au traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante, un problème rare mais extrêmement dangereux. On ne dispose que de données concernant son efficacité sur des critères bactériologiques, et non cliniques. Une augmentation statistiquement significative de la mortalité a été constatée chez les patients sous bédaquiline, mais aucun lien de causalité avec la bédaquiline n'a pu être établi. Un allongement de l'intervalle QT et des cas d'hépatotoxicité ont également été rapportés avec la bédaquiline. Il s'agit d'un médicament orphelin.^{4,5}

- Le **bosutinib** (**Bosulif®**▼; chapitre 13.7.), un inhibiteur de la protéine kinase BCR/ABL, est proposé dans le traitement de certaines formes de leucémie myéloïde chronique en cas d'échec à au moins un autre inhibiteur de tyrosine kinase. Les effets indésirables du bosutinib consistent principalement en des troubles cardio-vasculaires, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques, œdème, épanchement pleural et éruptions cutanées. Il s'agit d'un médicament orphelin.^{6,7}

- Le **dabrafénib** (**Tafinlar®**▼; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de protéines kinases BRAF tout comme le vémurafénib (Zelboraf®), qui est proposé par voie orale dans le traitement de certains mélanomes métastasés ou non résécables chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600 (environ

50% des mélanomes). Tout comme le vémurafénib, le dabrafénib a un effet bénéfique limité sur la survie sans récives, et des effets indésirables comparables (allongement de l'intervalle QT, arthralgies, éruptions cutanées sévères, troubles pancréatiques, troubles oculaires, et augmentation du risque de carcinome cutané). On ne dispose pas d'études comparatives entre ces deux médicaments.⁸

- La **brimonidine**, un α_2 -sympathicomimétique qui était déjà disponible en collyre pour le traitement du glaucome, est maintenant proposée en usage dermatologique pour le traitement symptomatique de l'érythème facial associé à l'acné rosacée (Mirvaso®; chapitre 15.12.). La posologie recommandée est d'une application (1 g de gel) par 24 heures. Les effets indésirables de la brimonidine consistent essentiellement en un érythème, du prurit, une sensation de brûlure et des bouffées de chaleur. Des réactions allergiques sont possibles. Dans deux études randomisées contrôlées par placebo portant sur plus de 550 patients pendant 4 semaines, un effet cliniquement significatif a été démontré avec la brimonidine en termes de réduction de l'érythème facial et de rapidité de l'effet. La brimonidine n'a pas été comparée à d'autres traitements de la rosacée tels que l'acide azélaïque ou le métronidazole.

- Les spécialités suivantes sont retirées du marché : **Altargo®** à base de **rétafampramine** (chapitre 15.1.2.1.), **Dynatra®** à base de **dopamine** (chapitre 1.9.1.), **Frenactil®** à base de **benpéridol** (chapitre 10.2.2.1) et **Semap®** à base de **penfluridol** (chapitre 10.2.2.2.).

1 *La Revue Prescrire* 2014; 34: 337-40

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34: 368-70

3 *La Revue Prescrire* 2014; 34 : 363

4 *Pharma Selecta* 2014 ; 30 :13-5

5 *Australian Prescriber* 2014;37 (1)

DÉPENDANCE ALCOOLIQUE: LE NALMÉFÈNE (SELINCRO®) N'EST PAS UNE SOLUTION MIRACLE

Dans la prise en charge de la dépendance alcoolique, les médicaments n'ont qu'une place limitée à côté des mesures d'accompagnement psychosocial. Lorsqu'un traitement médicamenteux est envisagé, l'acamprosate (Campral®) et la naltrexone (Naloxone®) sont généralement les médicaments de premier choix mais leur efficacité est modérée et ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables. Le nalméfène (Selincro®), un antagoniste des récepteurs aux opioïdes apparenté à la naltrexone, est maintenant proposé pour aider à réduire la consommation d'alcool chez des patients alcoolodépendants. Selincro® est commercialisé en Belgique à partir du 1^{er} avril 2014, et remboursable en catégorie C selon le chapitre IV (contrôle a priori) chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (≥ 60 g/jour pour les hommes et ≥ 40 g/jour pour les femmes), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat, et ce en association avec un suivi psychosocial continu.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Selincro® stipule de prendre le médicament lorsque le patient en ressent le besoin, de préférence 1 à 2 heures avant le moment présumé de la consommation alcoolique, et à raison de maximum un comprimé par jour.

Le nalméfène présente des effets indésirables comparables à ceux de la naltrexone tels que insomnie, céphalées, vertiges et nausées, et plus rarement hallucinations et confusions, mais contrairement à la naltrexone, une hépatotoxicité n'a pas été rapportée jusqu'à présent. Le nalméfène est contre-indiqué chez les patients traités par des analgésiques opioïdes en raison du risque d'un syndrome de sevrage brutal ainsi que chez les patients avec des

antécédents récents de dépendance aux opioïdes ou de syndrome de sevrage aigu à l'alcool. Le nalméfène est également contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère. En présence d'une insuffisance hépatique légère à modérée, les taux sanguins de nalméfène sont plus élevés. On ne sait pas dans quelle mesure le nalméfène influence les complications de la prise chronique d'alcool.

Deux études randomisées contrôlées par placebo d'une durée de 6 mois ont évalué l'efficacité du nalméfène, administré à la demande pendant 6 mois chez 1.332 patients au total. Les résultats montrent un effet à peine supérieur par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de jours de consommation élevée d'alcool (*heavy drinking days*) et de la consommation d'alcool par jour: la différence entre les deux groupes était inférieure à 2 jours par mois de consommation élevée d'alcool, et était de 5 à 9 g d'alcool (c.-à-d. environ ½ verre de vin) par jour. Dans une troisième étude contrôlée par placebo d'une durée d'un an, le nalméfène n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative de ces critères d'évaluation après 6 mois, mais bien après un an. Dans toutes ces études, les patients des différents groupes recevaient un soutien psychosocial, et l'effet placebo y est très important.

La pertinence clinique de ces résultats est donc incertaine, d'autant plus que le taux d'abandons dans ces études est aussi élevé (30 à 50%). Par ailleurs, on ne dispose pas d'études comparatives avec la naltrexone ou l'acamprosate. Tenant compte des faibles preuves d'efficacité du nalméfène par rapport au placebo, de l'absence de données par rapport aux autres traitements de la dépendance

1 La Revue Prescrire 2014; 34: 6-9

2 Pharma Selecta 2012; 28:97-89

3 Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD001867. doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub2

alcoolique ainsi que de l'incidence élevée des effets indésirables, le nalméfène n'est pas une solution miracle dans la prise en charge de la dépendance

alcoolique. Dans la prise en charge de la dépendance alcoolique, la prise en charge psychosociale garde certainement une place prépondérante.^{1,2,3}

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

PRÉPARATIONS A BASE DE LEVURE DE RIZ ROUGE: « NATUREL » NE SIGNIFIE PAS NÉCESSAIREMENT « INOFFENSIF »

Le Centre Belge de Pharmacovigilance a récemment reçu une notification d'une augmentation des transaminases chez un patient traité par un complément alimentaire à base de levure de riz rouge, proposé comme traitement alternatif de l'hypercholestérolémie. La levure de riz rouge est obtenue par la fermentation du riz par la moisissure rouge du genre *Monascus*. Durant le processus de fermentation se forment entre autres des molécules appelées monacolines, qui possèdent le même effet inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA-réductase) que les statines. L'une de ces monacolines, la forme lactone de la monacoline K, est identique à la lovastatine, une statine qui n'est pas commercialisée en Belgique. Bien que des études de courte durée aient relevé un effet positif de la levure de riz rouge sur le métabolisme des lipides, les données quant à un effet sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires sont limitées. Des données concernant l'innocuité à long terme font également défaut; dans la littérature, plusieurs cas de rhabdomyolyse et d'atteintes hépatiques ont été décrits (augmentation des transaminases, parfois accompagnée d'un ictère). Bien qu'il ne soit pas possible de démontrer un lien causal à partir de ces rapports de cas, il est néanmoins important que le médecin traitant soit informé des problèmes potentiels liés aux préparations de levure de riz rouge.

En Belgique, les préparations de levure de riz rouge ne sont pas disponibles en tant que médicaments; elles sont en vente libre sous forme de compléments

alimentaires. Ces compléments alimentaires n'étant pas standardisés, la teneur en produits actifs peut donc varier; la réglementation européenne n'exige pas les mêmes normes de qualité pour les compléments alimentaires que pour les médicaments [voir Folia d'avril 2011].

Début 2013, l'Agence française des médicaments (ANSM) a formulé les recommandations suivantes au sujet des préparations de levure de riz rouge^{1,2}.

- Les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge ne constituent pas une alternative à la prise en charge médicale de l'hypercholestérolémie; celle-ci repose sur un régime diététique adapté et la pratique d'exercices physiques réguliers, associés si nécessaire à un médicament dont l'efficacité a été prouvée, tel qu'une statine.

- Les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge ne doivent pas être pris concomitamment à un traitement par une statine, vu le risque de surdosage et de toxicité musculaire; ils ne doivent pas non plus être instaurés chez une personne n'ayant pas toléré un traitement par statine.

- Le risque d'interactions est le même qu'avec la simvastatine: la lovastatine présente dans la levure de riz rouge est un substrat du CYP3A4 (voir tableau Ib dans l'introduction du Répertoire). Par ailleurs, l'utilisation concomitante de préparations de levure de riz rouge et de ciclosporine, d'inhibiteurs de protéase, de fibrates, d'acide nicotinique, et éventuellement d'ézétimibe, est associée à un risque accru de toxicité musculaire.

1 *La Revue Prescrire* 2013;33(360):740-1.

2 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Complements-alimentaires-a-base-de-levure-de-riz-rouge-mises-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information>

