

ARTICLES

Hypogonadisme lié à l'âge: quels sont les effets d'un traitement par la testostérone ?

Des études récemment publiées ne fournissent pas d'arguments pour recommander la supplémentation en testostérone chez les hommes de plus de 65 avec des niveaux de testostérone bas.

BON A SAVOIR

L'étude FOURIER montre que l'évolocumab (Repatha®), un inhibiteur de la PCSK9, a un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire, mais une analyse critique est importante

Le Conseil Supérieur de la Santé a publié un avis relatif à la vaccination contre les méningocoques du séro groupe B

Méthylphénidate dans l'ADHD et retard de croissance

Nouveau site Web de la section vétérinaire du CBIP sur les médicaments à usage vétérinaire

Modifications du remboursement des IPP à usage oral et des corticostéroïdes à usage nasal depuis le 1er avril 2017

INFORMATION RECENTE: juin 2017



Nouveautés en médecine spécialisée

- efrénonacog alfa
- hydroxycarbamide
- thiotépa



Nouveautés en oncologie

- trifluridine + tipiracil



Suppressions

- merbromine pour usage cutané

Autres modifications

- remboursement clopidogrel
- Truvada pour prophylaxie pré-exposition

Pharmacovigilance

Inhibiteurs de la 5-alpha réductase (finastéride et dutastéride) et risque de dépression

Ce mois-ci dans les Folia

A en croire certains messages publicitaires, un homme d'âge mûr pourrait conserver « l'éternelle jeunesse » un peu plus longtemps en utilisant de la testostérone. Il ressort de données d'études récentes et fiables, que l'on peut tout au plus s'attendre à des effets modestes chez les hommes âgés de plus de 65 ans présentant un hypogonadisme lié à l'âge, et que l'impact clinique de ces effets est douteux. Plus d'informations à ce sujet dans le présent numéro.

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont des anticorps monoclonaux qui entraînent une diminution prononcée des taux de cholestérol LDL. L'étude FOURIER a évalué l'évolocumab, l'un de ces nouveaux médicaments hypolipémiants. Contrairement aux commentaires parfois très enthousiastes au sujet de cette étude, la conclusion du CBIP est que l'impact clinique du bénéfice cardio-vasculaire associé à l'évolocumab est à relativiser. Dans le présent numéro, nous expliquons comment et pourquoi.

Lors de l'autorisation d'un premier vaccin contre les méningocoques du séro groupe B, on pouvait déjà lire dans les Folia de juillet 2013 qu'il fallait s'attendre à un impact moindre avec ce vaccin par rapport aux vaccins contre les méningocoques du séro groupe C par exemple. Le présent numéro propose un résumé des récentes recommandations du Conseil Supérieur de la Santé concernant ce vaccin contre les méningocoques du séro groupe B, ainsi qu'un commentaire du CBIP.

Hypogonadisme lié à l'âge: quels sont les effets d'un traitement par la testostérone ?

Une série de 7 études randomisées contrôlées par placebo (*TTrials*) a évalué les effets d'un traitement de 12 mois par la testostérone chez des hommes âgés de 65 ans ou plus présentant un faible taux de testostérone (< 275 ng/dl). Les résultats montrent un effet modeste sur la fonction sexuelle et sur certains critères d'évaluation intermédiaires (densité osseuse, taux d'hémoglobine), mais la signification clinique de ces effets est douteuse. Il n'y avait pas d'effet bénéfique en ce qui concerne les autres facteurs d'évaluation tels que la fonction physique, la vitalité, la fonction cognitive et le risque cardio-vasculaire. Il convient en outre de tenir compte des incertitudes concernant l'augmentation possible du risque d'évènements cardio-vasculaires avec la testostérone. Il n'y a donc pas d'arguments pour recommander une supplémentation en testostérone chez des hommes âgés de plus de 65 ans avec un faible taux de testostérone.

Les taux de testostérone diminuent avec l'âge chez l'homme, et un certain nombre de symptômes et d'inconvénients survenant chez l'homme âgé tels que diminution de la fonction sexuelle, de la mobilité, de la vitalité, troubles cognitifs sont souvent attribués à l'existence d'un faible taux de testostérone. Les avantages et les risques d'une supplémentation en testostérone ne sont cependant pas clairs.

Une série de 7 études randomisées contrôlées par placebo (*Testosterone Trials* ou *TTrials*) a évalué dans quelle mesure un traitement par la testostérone pourrait améliorer différents aspects du vieillissement chez l'homme. Ces études ont été réalisées chez des hommes âgés de 65 ans ou plus, avec un taux de testostérone < 275 ng/dl. Les patients ont reçu pendant 12 mois un placebo ou de la testostérone sous forme de gel transdermique ; la dose de testostérone était adaptée pour maintenir le taux de testostérone > 275 ng/dl. Les sept études ont été réalisées sur un total de seulement 790 hommes, et certains des paramètres ont été évalués dans des sous-groupes. L'efficacité du traitement par la testostérone a été évaluée sur la fonction sexuelle, la fonction physique, la vitalité, la fonction cognitive, la densité osseuse, l'anémie et le risque cardio-vasculaire.

Etudes sur la fonction sexuelle, la fonction physique et la vitalité^{1,2}

Aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été constatée en ce qui concerne la fonction physique et la vitalité. Une amélioration statistiquement significative a été constatée sur la fonction sexuelle chez les patients traités par la testostérone mais la signification clinique était peu convaincante (différence de 0,58 points sur une échelle de 0 à 12). En outre, la plupart des

participants étaient obèses et hypertendus, ce qui peut contribuer à la baisse du taux de testostérone mais aussi occasionner des troubles du sommeil, une diminution de la libido et de la condition physique. Chez ces patients, il importe avant tout de prendre en charge correctement l'obésité et l'hypertension.

Etude sur la fonction cognitive³

Une étude de sous-groupe portant sur 493 des 790 patients présentant des troubles de la mémoire n'a pas montré d'amélioration de la mémoire ou d'autres fonctions cognitives chez les patients traités par la testostérone. Cette étude présente toutefois un certain nombre de limites (faible nombre de patients, variabilité des taux de base de testostérone, niveau cognitif variable des participants), et la durée de l'étude de 12 mois est certainement trop courte pour pouvoir évaluer la fonction cognitive.

Etude sur la densité osseuse⁴

Une étude de sous-groupe a évalué l'effet d'un traitement par la testostérone sur la densité osseuse chez 211 des 790 patients. Les résultats montrent une augmentation de la densité minérale osseuse chez les patients traités par la testostérone, principalement au niveau des vertèbres lombaires, mais il n'est pas prouvé qu'un tel traitement diminue le risque de fracture.

Etude sur l'anémie⁵

Une étude de sous-groupe portant sur 126 des 790 patients présentant une anémie (hémoglobinémie < 12,7 g/dl) a évalué l'effet d'un traitement par la testostérone sur le taux d'hémoglobine. Les résultats montrent une augmentation du taux d'hémoglobine > 1 g/dl chez 54% des patients présentant une anémie de cause indéterminée (versus 15% avec placebo) et chez 52% des patients présentant une anémie de cause connue (versus 19% avec placebo). L'impact clinique de cet effet n'est cependant pas clair.

Etude sur le risque cardio-vasculaire⁶

Les données disponibles jusqu'à présent en ce qui concerne les effets de la testostérone sur le risque cardio-vasculaire, sont contradictoires : des études antérieures ont montré une augmentation du risque cardio-vasculaire alors que d'autres études ont montré un effet protecteur. Dans le cadre des *TTrials*, une étude de sous-groupe portant sur 211 des 790 patients avec un risque élevé d'athérosclérose (obésité, hypertension, tabagisme, diabète de type 2) a montré une augmentation significative du volume de la plaque coronarienne non calcifiée mesuré par angiographie coronarienne digitalisée chez les patients traités par la testostérone, ce qui pourrait faire supposer une aggravation de l'athérosclérose et un risque accru de cardiopathie ischémique. Aucun événement cardio-vasculaire majeur n'a toutefois été rapporté, mais cette étude n'était pas conçue pour évaluer ce risque.

Commentaires du CBIP

- Les résultats des *TTrials* montrent un effet limité d'une supplémentation en testostérone sur la fonction sexuelle et sur certains critères d'évaluation intermédiaires (densité osseuse et taux d'hémoglobine), mais la signification clinique de ces effets est douteuse. Il n'y avait pas d'effet bénéfique en ce qui concerne les autres facteurs d'évaluation tels que la fonction physique, la vitalité et la fonction cognitive.
- Les *TTrials* n'ont pas montré d'augmentation du risque d'évènements cardio-vasculaires chez les patients traités par la testostérone, mais une augmentation du volume de la plaque coronarienne a par ailleurs été constatée.
- Le faible nombre de patients et la courte durée de 12 mois de ces études ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. Des études à plus grande échelle et de plus longue durée avec des critères d'évaluation solides sont nécessaires, certainement en ce qui concerne l'innocuité cardio-vasculaire.
- On ne dispose pas de données chez des hommes plus jeunes ou avec un taux de testostérone < 275 ng/dl.
- Des études à plus grande échelle et de plus longue durée sont en cours.

Conclusion

Sur base des données disponibles, il y n'y a pas

d'arguments pour recommander une supplémentation en testostérone chez des hommes âgés de plus de 65 ans, même avec un taux de testostérone < 275 ng/dl, et il convient de tenir compte des incertitudes concernant l'augmentation possible du risque cardio-vasculaire avec la testostérone.

Sources spécifiques

- 1 P.J. Snyders, S. Bhasin, G.R. Cunningham et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 611-24 (doi : [10.1045/NEJMoa1506119](https://doi.org/10.1045/NEJMoa1506119))
- 2 E.S. Orwoll. Establishing a framework- Does testosterone supplementation help older men ? *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 682-3 (doi : [10.1056/NEJMe1600196](https://doi.org/10.1056/NEJMe1600196))
- 3 S.M. Resnock, A.M. Matsumoto, A.J. Stephens-Shields et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017 ; 317 : 717-27 (doi : [10.1001/jama.2016.21044](https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044))
- 4 P.J. Snyder, D.L. Kopperdahl, AJ Stephens-Shields et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017 (doi : [10.1001/jamainternmed.2016.9539](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9539))
- 5 C.N. Roy, P.J. Snyder, A.J. Stephens-Shields et al. Association of testosterone levels with anemia in older men. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017 (doi : [10.1001/jamainternmed.2016.9540](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9540))
- 6 M.J. Budoff, S.S. Ellenberg, C.E. Lewis. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA* 2017 ; 317 : 708-716 (doi : [10.1001/jama.2016.21043](https://doi.org/10.1001/jama.2016.21043))
- 7 E. Orwoll. Further elucidation of the potential benefits of testosterone therapy in older men. *JAMA Intern Med* Published online February 21, 2017
- 8 D.J. Handelsman. Testosterone and male aging. *JAMA* 2017 ; 317 : 699-701

L'étude FOURIER montre que l'évolocumab (Repatha®), un inhibiteur de la PCSK9, a un effet favorable sur la morbidité cardio-vasculaire, mais une analyse critique est importante

[Déjà publié dans la section « Bon à savoir » sur notre site Web le 31/03/17]

Les résultats de l'étude FOURIER montrent, chez les patients qui présentent un risque cardio-vasculaire très élevé et qui étaient déjà traités de manière optimale (statine, et la plupart aussi un antiagrégant, bêta-bloquant ...), une diminution de 15 % de l'incidence d'événements cardio-vasculaires après l'ajout d'évolocumab, un inhibiteur de la PCSK9. Une analyse critique des résultats de l'étude FOURIER s'avère toutefois importante.

- La signification clinique du bénéfice cardio-vasculaire est à relativiser car elle est limitée en chiffres absolus; la mortalité cardio-vasculaire ou la mortalité globale n'ont pas été affectées, et il n'y avait pas de tendance à un tel effet.
- La durée d'étude d'un peu plus de 2 ans est trop courte pour pouvoir évaluer le bénéfice et l'innocuité d'un traitement devant être maintenu pendant de nombreuses années.

L'étude FOURIER^{1,2} est la première étude publiée à large échelle, avec des critères d'évaluation cardio-vasculaires, sur un inhibiteur de la PCSK9, à savoir l'évolocumab (Repatha®). Les inhibiteurs de la PCSK9 constituent une nouvelle classe d'hypolipémiants ; deux représentants de cette classe sont actuellement commercialisés en Belgique : l'alirocumab (Praluent®) et l'évolocumab (Repatha®) [voir Répertoire chapitre 1.12.7. et Folia octobre 2016].

Quelques données méthodologiques relatives à l'étude FOURIER

L'étude FOURIER est une étude randomisée contrôlée par placebo en double aveugle, menée chez 27.564 patients présentant un risque cardio-vasculaire très élevé : plus de 80 % des patients avaient déjà eu un infarctus du myocarde. Presque tous les patients ont été traités par une statine : ± 70% traitement intensif par statine; ± 30% traitement d'intensité modérée par statine. Le critère d'évaluation primaire était un critère d'évaluation combiné de « mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable ou révascularisation coronaire ». Le critère d'évaluation secondaire principal était un critère combiné de « mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ». La posologie de l'évolocumab était la suivante : soit 140 mg en s.c. toutes les deux semaines, soit 420 mg en s.c. tous les mois, selon la préférence du patient. La durée médiane de suivi était de 2,2 ans.

- L'âge moyen était de 62,5 ans (± 75% hommes; ± 85% de personnes de race blanche).
- Le traitement "intensif" par statine a été défini comme des doses journalières de ≥ 40 mg d'atorvastatine; ≥ 20 mg de

rosuvastatine ou 80 mg de simvastatine.

- Le traitement par statine « d'intensité modérée » a été défini comme des doses journalières de 10 à < 40 mg d'atorvastatine ; 5 à < 20 mg de rosuvastatine ; 20 à < 80 mg de simvastatine ; ≥ 40 mg de pravastatine ; ≥ 40 mg de lovastatine , 80 mg de fluvastatine ou ≥ 2 mg de pitavastatine.
- Environ 5 % des patients ont également été traités par l'ézétimibe.
- La plupart des patients ont également été traités par un antiagrégant (92,3%), un bêta-bloquant (75,6%) et/ou un IECA/sartan/antagoniste de l'adrolstérone (78,2%).

Les principaux résultats de l'étude FOURIER

- L'évolocumab a diminué l'incidence du **critère d'évaluation primaire** de manière statistiquement significative: 9,8% (évolocumab) versus 11,3% (placebo); contre 11,3% (placebo); risque relatif de 0,85 [95%-BI 0,78 à 0,92]; le nombre de sujets à traiter (NST, *Number Needed to Treat*, NNT) était de 63 sur 2,2 ans (suivi médian), c.-à-d. que 63 patients devaient être traités par l'évolocumab pendant 2,2 ans (suivi médian) pour éviter un événement supplémentaire. La diminution du critère d'évaluation primaire était due à un effet sur les événements non fatals (voir ci-dessous).
- L'évolocumab a diminué l'incidence du **critère d'évaluation secondaire** principal de manière statistiquement significative : 5,9% (évolocumab) contre 7,4% (placebo); risque relatif de 0,80 [IC à 95% 0,73 à 0,88]; NST de 70 sur 2,2 ans (suivi médian).
- L'analyse des autres critères d'évaluation secondaires montre un effet favorable de l'incidence d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation coronaire. Il n'y avait aucun effet sur l'incidence de la mortalité cardio-vasculaire, mortalité globale ou hospitalisation pour angor instable.
- L'évolocumab a diminué le LDL-cholestérol de 59 % en moyenne par rapport au placebo : de 92 mg/dl (valeur médiane) lors du lancement de l'étude à 30 mg/dl (valeur médiane) après 48 semaines.
 - Ce pourcentage de diminution est en accord avec ce qui a été constaté dans des études antérieures avec l'évolocumab (études Osler).
 - Chez 42% des patients sous évolocumab, des valeurs de LDL-cholestérol égales ou inférieures à 25 mg/dl ont été atteintes (contre 0,1 % dans le groupe placebo).
- En ce qui concerne les effets indésirables, seules des réactions au site d'injection survenaient plus fréquemment avec l'évolocumab, comparé au placebo : 2,1% contre 1,6%. Aucune différence en termes d'incidence de réactions allergiques, de troubles musculaires, de cataracte, de diabète ou d'événements neurocognitifs n'a été observée. 0,3% des patients ont développé des anticorps, mais il ne s'agissait pas d'anticorps neutralisants.

Commentaire du CBIP

Les résultats de l'étude FOURIER montrent une diminution de 15 % de l'incidence d'évènements cardio-vasculaires après l'ajout d'évolocumab, un inhibiteur de la PCSK9, chez des patients qui présentent un risque cardio-vasculaire très élevé et qui étaient déjà traités de manière optimale (statine, et la plupart aussi un antiagrégant, bêta-bloquant ...). Une analyse critique des résultats de l'étude FOURIER s'avère toutefois importante.

- Le bénéfice cardio-vasculaire de l'évolocumab est statistiquement significatif, mais il est limité en chiffres absolus. En outre, la diminution du critère d'évaluation primaire est due à une diminution de l'incidence d'évènements non fatals. La mortalité cardio-vasculaire ou la mortalité globale n'a pas été influencée par l'évolocumab, et il n'y avait aucune tendance à un tel effet. Cela relativise donc la signification clinique de ce bénéfice.
- Le suivi médian était de 2,2 ans, ce qui est court pour évaluer le bénéfice d'un traitement qui dure en réalité de nombreuses années. De plus, la question reste de savoir quelle sera l'innocuité à long terme de l'exposition à un anticorps monoclonal ou à des valeurs très faibles de LDL-cholestérol pendant de nombreuses années (on craint par exemple un effet négatif sur les fonctions neurocognitives). L'étude FOURIER montre un profil d'innocuité favorable, mais il est très important de rassembler davantage de données sur une période de traitement plus longue.
- Cette étude sur l'évolocumab ne permet pas de se prononcer quant à l'efficacité sur des critères d'évaluation cardiovasculaires ou l'innocuité d'autres inhibiteurs de la PCSK9. Le développement du bococizumab, un inhibiteur de la PCSK9 qui n'est pas enregistré, a été interrompu récemment en raison du développement d'anticorps neutralisants chez une grande partie des patients^{3,4}. Les données ne suggèrent pas un développement de tels anticorps neutralisants pour l'évolocumab⁴ ou l'alirocumab⁵.

La formation significative d'anticorps neutralisants contre le bococizumab pourrait s'expliquer par le fait que le bococizumab est un anticorps humanisé (mais pas complètement humain). L'alirocumab et l'évolocumab sont des anticorps entièrement humains.

- Les inhibiteurs de la PCSK9 n'ont pas été directement comparés avec les statines. Une comparaison indirecte des résultats de l'étude FOURIER avec les résultats de la méta-analyse sur les statines parue en 2010 [voir [Folia de février 2011](#)] montre ce qui suit.
 - Avec les statines à leur dose standard, une diminution d'environ 20 % de la morbidité et mortalité cardio-vasculaires a été constatée par rapport au placebo. Chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé, une diminution de 15 % de la morbidité cardio-vasculaire, sans effet sur la mortalité (cardiovasculaire),

a été observée avec une dose élevée d'une statine, comparé à une dose standard. Cette diminution de la morbidité cardio-vasculaire avec une dose élevée de statine est comparable à la diminution obtenue avec l'évolocumab dans l'étude FOURIER.

- La diminution intensive des valeurs de LDL-cholestérol avec une dose élevée d'une statine ou avec l'évolocumab chez une population à risque cardiovasculaire très élevé se traduit donc en un bénéfice supplémentaire sur la morbidité cardio-vasculaire mais il n'y a jusqu'à ce jour aucune preuve d'un bénéfice supplémentaire sur la mortalité (cardiovasculaire). Il s'agit ici d'une donnée importante, vu les incertitudes à long terme quant aux très faibles valeurs de cholestérol et le surcoût important d'un traitement par l'évolocumab.

A titre de comparaison : le coût journalier d'un traitement par evolocumab est de 13,8 euros ou 20,6 euros (en fonction du dosage), tandis que le coût journalier d'une statine générique est d'environ 25 centimes d'euro.

- Enfin, il faut signaler que les médicaments utilisés en prévention cardio-vasculaire doivent être considérés comme un seul élément dans une politique globale de prévention cardio-vasculaire, et qu'un changement de style de vie tel que l'arrêt du tabagisme, l'augmentation de l'exercice et une alimentation saine devrait être considéré comme prioritaire. Des données provenant des études EUROASPIRE par exemple montrent que même après un infarctus du myocarde, un grand nombre de patients n'atteignent toujours pas ces objectifs.
- L'évolocumab (Repatha®) et l'alirocumab (Praluent®) sont remboursés sous certaines conditions (seulement certains patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote). Dans l'étude FOURIER sur l'évolocumab, il s'agit d'une population de patients beaucoup plus étendue qui ne se limite pas aux patients qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Sources spécifiques

1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1615664](#))

2 Dullaart RPF. Editoriaal. PCSK9 Inhibition to Reduce Cardiovascular Events. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMe1703138](#))

3 Ridker PM, Tardif J-C, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ et al. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1614062](#))

4 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMoa1701488](#))

5 Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL, Torri A, Yancopoulos GD et al. Correspondence. Antidrug Antibodies in Patients Treated with Alirocumab. NEJM (early online le 17 mars 2017) (doi: [10.1056/NEJMc1616623](#))

Le Conseil Supérieur de la Santé a publié un avis relatif à la vaccination contre les méningocoques du sérogroupe B

[Déjà publié dans la section « Bon à savoir » sur notre site Web le 09/04/17]

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié un avis relatif à la vaccination contre les méningocoques du sérogroupe B.¹ Cet avis était attendu, d'autant plus qu'un premier vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B (Bexsero[®]) est commercialisé en Belgique depuis mars 2017: voir [Informations récentes mars 2017](#).

Les recommandations du CSS relatives à la vaccination contre les méningocoques du sérogroupe B peuvent être résumées comme suit.

- Pour l'instant, une vaccination systématique n'est recommandée pour aucun groupe d'âge (donc ni pour les nourrissons, ni pour les adolescents).
- La vaccination est toutefois recommandée chez les personnes à risque élevé d'infection invasive à méningocoques, quel que soit leur âge.

Les personnes à risque élevé d'infection invasive à méningocoques sont définies comme suit dans l'Avis: "les personnes présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle (y compris la drépanocytose), un déficit du complément congénital ou acquis (y compris les personnes sous traitement par éculizumab) ou les patients avec un déficit immunitaire humoral ».

- Le CSS affirme qu'il peut être décidé, sur base individuelle, de vacciner une personne (à partir de l'âge de 2 mois), avec comme groupes cibles prioritaires les deux groupes d'âge pour lesquels l'incidence d'infections invasives à méningocoques B est la plus élevée (0 à 5 ans, et 15 à 19 ans).

Schéma de vaccination

| Groupe d'âge (1ère dose) | Primovaccination | Intervalle entre les injections | Rappel |
|--------------------------|------------------|---------------------------------|---|
| 2-5 mois | 3 injections | min.1 mois | 1 injection à l'âge de 12 à 15 mois |
| 6-11 mois | 2 injections | min. 2 mois | 1 injection au cours de la 2ème année de vie, au moins 2 mois après la primovaccination |

| | | | |
|-------------------------|--------------|-------------|---|
| 12-23 mois | 2 injections | min. 2 mois | 1 injection au moins 12 à 23 mois après la primovaccination |
| 2-5 ans | 2 injections | min. 2 mois | Nécessité non déterminée |
| Adolescents (11-19 ans) | 2 injections | min. 1 mois | Nécessité non déterminée |

Le CSS souligne que les données qui ont mené à ces recommandations (données épidémiologiques, données relatives à l'efficacité et l'innocuité du vaccin) seront régulièrement révisées.

Commentaire du CBIP

- Les conclusions formulées dans l'avis du CSS et celles du CBIP (voir [Folia juillet 2013](#) et [Informations récentes mars 2017](#)) relatives à la place du vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B (Bexsero[®]) s'accordent largement. Il est actuellement difficile de prédire quel sera le bénéfice apporté par le vaccin : Bexsero[®] induit une bonne réponse immunitaire, mais le bénéfice en termes de prévention des infections invasives n'est pas encore clair, et des incertitudes subsistent à propos du degré de couverture vaccinale, de la durée de protection, de l'effet du portage et de l'induction d'une immunité collective (*herd immunity*).
- Le vaccin n'est pas remboursé ; le coût est de € 86,52 par injection (situation au 01/04/17).
- Un deuxième vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B (Trumemba[®]), indiqué chez les personnes à partir de l'âge de 10 ans, a récemment (mars 2017) été autorisé au niveau européen.² Ce vaccin n'est pas encore commercialisé en Belgique (situation au 01/04/17).

Sources spécifiques

¹ Avis CSS 9125. Vaccination de l'enfant, de l'adolescent et des personnes à risque contre le méningocoque du groupe B. Via www.health.belgium.be/fr/avis-9125-meningocoque (date de publication : 4 avril 2017)

² www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004051/smops/Positive/human_smop_001109.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

Méthylphénidate dans l'ADHD et retard de croissance

[Déjà publié dans la section « Bon à savoir » sur notre site Web le 21/04/17]

Le ralentissement de la croissance est un effet indésirable connu du méthylphénidate. Des données récentes indiquant un retard de croissance avec diminution de la taille à l'âge adulte ne modifient pas le positionnement du méthylphénidate dans la prise en charge de l'ADHD.

Le ralentissement de la croissance est un effet indésirable connu du méthylphénidate ; des retards de croissance ont déjà été rapportés lors d'un traitement à long terme par le méthylphénidate, mais il n'y avait pas encore de données quant à l'influence sur la taille adulte [voir [chapitre 10.4. dans le Répertoire](#) et la [Fiche de transparence « Prise en charge de l'ADHD »](#)].

Des articles parus récemment dans la presse attirent l'attention sur le retard de croissance chez les enfants atteints d'ADHD traités par le méthylphénidate, avec diminution de la taille à l'âge adulte. Ces assertions dans la presse reposent sur les résultats de l'étude de suivi de la *Multimodal Treatment Study (MTA)*¹, une étude randomisée contrôlée d'une durée de 14 mois, initiée en 1994, ayant évalué différentes stratégies thérapeutiques (médicamenteuses ou non) chez des enfants atteints d'ADHD, âgés entre 7 et 10 ans. Au terme de la phase randomisée, l'étude MTA a ensuite été poursuivie sous forme d'une étude observationnelle de suivi à long terme. Cette étude de suivi a permis d'évaluer les conséquences chez l'adulte d'un traitement à long terme (pendant 10 ans ou jusqu'à l'âge de 18 ans) par des stimulants centraux. Le méthylphénidate était le stimulant central le plus utilisé. Les résultats indiquent une légère diminution de la taille adulte (de l'ordre de - 2 à - 2,5 cm) dans les groupes ayant

été traités par des stimulants centraux, et celle-ci était d'autant plus marquée que la dose totale cumulée de méthylphénidate était élevée. Aucune diminution de la sévérité des symptômes à l'âge adulte n'a été constatée chez les patients ayant été traités par le méthylphénidate par rapport aux patients non traités.

Commentaires du CBIP

- Ces résultats ne s'appliquent qu'aux patients ayant été traités pendant près de 10 ans par des stimulants centraux, ce qui représente < 10% des patients atteints d'ADHD. Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés aux patients atteints d'ADHD traités pendant des périodes plus courtes par des stimulants centraux.
- Cette étude de suivi est une étude observationnelle, avec les limites méthodologiques (entre autres biais de sélection, facteurs confondants) que cela comporte, et elle ne permet pas de tirer de conclusion définitive.
- Ces données ne modifient donc pas la balance bénéfique/risque et le positionnement du méthylphénidate dans la prise en charge des enfants atteints d'ADHD [voir entre autres [Folia de mai 2008](#), [Folia d'avril 2012](#) et [Folia de février 2016](#) ainsi que la [Fiche de transparence « Prise en charge de l'ADHD »](#)].
- Chez les patients avec une indication correcte (diagnostic formel d'ADHD par une équipe spécialisée), le méthylphénidate est efficace à court terme. Des études supplémentaires s'avèrent toutefois nécessaires pour évaluer son efficacité et son innocuité à long terme.

Source spécifique

¹ JM Swanson, LE Arnold, BSG Molina et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Mar 10. doi: 10.1111/jcpp.12684.



Nouveau site Web de la section vétérinaire du CBIP sur les médicaments à usage vétérinaire

[Déjà publié dans la section « Bon à savoir » sur notre site Web le 01/06/17]

La section vétérinaire du CBIP a un nouveau site Web avec une nouvelle URL : www.vetcompendium.be. En tapant l'URL de l'ancien site (www.cbip-vet.be) on est automatiquement transféré au nouveau. Sur ce nouveau site figurent toutes les informations classiques sur les médicaments vétérinaires disponibles en Belgique.

L'un des avantages du nouveau site est qu'il peut également être consulté sur smartphone et tablette.

Toute remarque ou question peut être adressée à info@vetcompendium.be.

Voir aussi le communiqué "[Bienvenue sur www.vetcompendium.be](http://www.vetcompendium.be)" du 22 mai 2017.

Modifications du remboursement des IPP à usage oral et des corticostéroïdes à usage nasal depuis le 1er avril 2017

[Déjà publié dans la section « Bon à savoir » sur notre site Web le 07/04/17]

Depuis le 1er avril 2017, la plupart des **grands conditionnements** (> 60 unités) des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à **dose élevée** ne sont plus remboursés pour le traitement symptomatique des pathologies gastro-duodénales classiques (ulcères et reflux) ; ils sont par contre entièrement remboursés depuis le 1er avril 2017 pour des indications exceptionnelles. La plupart des grands conditionnements d'IPP à **faible dose** restent toutefois remboursables dans toutes les indications. Le CBIP attire l'attention sur une exception faite pour le lansoprazole.

Depuis le 1er avril 2017, le montant du ticket modérateur pour les **sprays nasaux à base de corticostéroïdes** a augmenté car ils sont passés de la catégorie de remboursement B à la **catégorie Cx**. Les tickets modérateurs en catégorie Cx de ces sprays nasaux sont repris dans le maximum à facturer (MAF). Tous les sprays nasaux commercialisés à base de corticostéroïdes sont encore pour le moment soumis à prescription, mais ils pourraient se voir attribuer un double statut dans le courant de l'année 2017 (délivrables sans prescription mais remboursables sous prescription).

Inhibiteurs de la pompe à protons à usage oral

- Tous les conditionnements d'IPP à usage oral jusqu'à 60 unités, correspondant à une durée de traitement de maximum 8 semaines, restent remboursés (contrôle a posteriori, chapitre II).
- Pour les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison ou d'un œsophage de Barrett (« en post-traitement d'une ablation de la muqueuse de l'œsophage par radiofréquence pour une muqueuse de Barrett»), ces grands conditionnements sont par contre délivrés gratuitement moyennant autorisation (contrôle a priori, chapitre IV).
- Ces mesures ne changent rien pour les conditionnements d'ésoméprazole et de rabéprazole disponibles pour le moment.
- Une exception à ces mesures est à signaler pour les grands conditionnements de lansoprazole à 30 mg : ceux-ci restent remboursables pour le traitement de longue durée en prévention des ulcères liés aux AINS chez les patients à risque. Le lansoprazole à 30 mg est commercialisé en grand conditionnement uniquement comme générique, et le prix de ces grands conditionnements a diminué de 33 % depuis le 1er avril 2017.

Pour des informations plus détaillées, entre autres concernant la nouvelle procédure de demande d'autorisation, veuillez consulter la [page concernée du site Web de l'INAMI](#).

Aperçu des modifications du remboursement des IPP à usage oral :

| principe actif | Ne sont plus remboursables (sauf en cas de Zollinger-Ellison / oesophage de Barrett*) | Restent remboursables |
|---------------------|--|--|
| oméprazole | <ul style="list-style-type: none"> • génériques oméprazole 40 mg > 60x | <ul style="list-style-type: none"> • Sedacid® 10 et 20 mg • Losec® 56 x 10 mg et 56 x 20 mg • génériques oméprazole 10 mg en 20 mg • génériques oméprazole 40 mg ≤ 60x |
| pantoprazole | <ul style="list-style-type: none"> • Pantomed® 100 x 40mg • génériques pantoprazole 40 mg > 60x | <ul style="list-style-type: none"> • Pantomed® 28x, 56x et 100x 20 mg • Pantomed® 28x et 56x 40 mg • génériques pantoprazole 20 mg • génériques pantoprazole 40 mg ≤ 60x |
| lansoprazole | <ul style="list-style-type: none"> • génériques lansoprazole 15 mg > 60x | <ul style="list-style-type: none"> • Dakar® 28 x 30mg • génériques lansoprazole 15 mg ≤ 60x • génériques lansoprazole 30 mg (aussi grands conditionnements) |
| ésoméprazole | / | <ul style="list-style-type: none"> • Nexiam® 28x, 56x et 98x 20 mg • Nexiam® 28 x 40mg • génériques ésoméprazole 20mg |

| | | |
|--------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> génériques ésoméprazole 28 x 40mg |
| rabéprazole | / | <ul style="list-style-type: none"> Pariet® 28 x 10 mg et 56 x 10 mg |

* « en post-traitement d'une ablation de la muqueuse de l'œsophage par radiofréquence pour une muqueuse de Barrett »

Corticostéroïdes à usage nasal

Le ticket modérateur pour les **sprays à usage nasal à base de corticostéroïdes** (voir [Chapitre 17.3.2.3.2.](#) dans le

[Répertoire](#)) a augmenté depuis le 1er avril 2017 du fait que ces sprays sont passés de la catégorie de remboursement B à la **catégorie Cx**. Les médicaments en catégorie Cx ne sont en principe pas pris en compte pour le maximum à facturer (MAF), mais suite à une modification de la loi, le ticket modérateur de ces sprays nasaux spécifiques est quand même repris dans le montant maximum à facturer. Dans le courant de l'année 2017, un double statut pourrait être attribué à ces sprays nasaux et ces derniers pourraient également être délivrés **sans ordonnance** pour autant que la firme concernée accomplisse certaines démarches.

Pour des informations plus détaillées concernant les modifications du remboursement des sprays nasaux à base de corticostéroïdes, veuillez consulter la [page concernée du site Web de l'INAMI](#).

Informations récentes juin 2017



Nouveautés en médecine spécialisée

- eftrénonacog alfa
- hydroxycarbamide
- thiotépa



Nouveautés en oncologie

- trifluridine + tipiracil



Suppressions

- merbromine pour usage cutané

Autres modifications

- remboursement clopidogrel
- Truvada pour prophylaxie pré-exposition

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques")



Nouveautés en médecine spécialisée

eftrénonacog alfa

L'eftrénonacog alfa (**Alprolix**▼; chapitre 2.2.1.) est un analogue biosynthétique du facteur de coagulation IX à demi-vie prolongée pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies dans l'hémophilie B. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres préparations du facteur IX, et il n'est donc pas prouvé que l'eftrénonacog alfa apporte une plus-value clinique par rapport aux autres facteurs IX disponibles. Le coût de l'eftrénonacog alfa (€695 pour un flacon de 500 UI) est nettement supérieur à celui des préparations à partir de plasma humain (environ €250 pour un flacon de 500 UI). Alprolix® est médicament orphelin.¹

hydroxycarbamide

L'Hydroxycarbamide (**Siklos**®; chapitre 2.3.4.), un antimétabolite, a pour indication la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses dans la drépanocytose chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans.

L'hydroxycarbamide est déjà utilisé par voie orale à dose plus élevée comme antitumoral (sous le nom de spécialité **Hydrea**® ; voir 13.2.4.). Dans la drépanocytose, l'hydroxycarbamide agirait en augmentant la concentration d'hémoglobine fœtale, réduisant ainsi la déformation des globules rouges. Dans des études versus placebo chez l'adulte et chez l'enfant, l'administration d'hydroxycarbamide a permis de réduire le nombre de crises douloureuses et d'hospitalisations. Les principaux effets indésirables de l'hydroxycarbamide sont: troubles

hématologiques (surtout leucopénie), troubles digestifs, ulcères cutanés et autres troubles cutané-muqueux. Comme avec les autres antitumoraux, un risque d'affection maligne secondaire à long terme ne peut être exclu. Tenant compte des risques graves à court terme et à long terme, l'hydroxycarbamide est à réserver aux formes graves de drépanocytose. Le coût est de €88,65 pour 60 comprimés à 100 mg. Siklos® est un médicament orphelin.²

thiotépa

Le Thiotépa (**Tepadina**®; chapitre 13.1.4.), un agent alkylant, est utilisé en association à d'autres chimiothérapies, comme traitement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le cadre de maladies hématologiques ou de tumeurs solides. Le thiotépa expose à des effets indésirables graves (surtout: toxicité hématologique, hépatique et pulmonaire, maladie du greffon contre l'hôte, leuco-encéphalopathie). Le coût est de €859 pour un flacon de 100mg. Tepadina® est un médicament orphelin.³



Nouveautés en oncologie

trifluridine + tipiracil

L'association trifluridine + tipiracil (**Lonsurf**▼; chapitre 13.2.4.) a pour indication le traitement du cancer colorectal métastasé chez des patients déjà traités par d'autres chimiothérapies. La trifluridine, un analogue nucléosidique de la thymidine, possède des propriétés antivirales et antinéoplasiques; le tipiracil est un inhibiteur du métabolisme de la trifluridine qui augmente les concentrations de celle-ci. Les effets indésirables de cette association sont ceux des antitumoraux en général (surtout troubles hématologiques et digestifs). Dans une étude versus placebo, l'association trifluridine + tipiracil n'a entraîné qu'une légère augmentation de la survie globale (< 2 mois). Le coût est de €813 pour 20 comprimés à 20 mg.⁴



Suppressions

merbromine pour usage cutané

La spécialité **Medichrom**® (chapitre 15.1.1.), un antiseptique cutané à base de merbromine, est retirée du marché, et il n'existe plus de spécialité à base de dérivé du mercure. La merbromine était déconseillée en raison du risque de réactions allergiques et d'intoxication au mercure.

Autres modifications

remboursement clopidogrel

A partir du 1er juin 2017, toutes les spécialités à base de l'antiagrégant **clopidogrel** (chapitre 2.1.1.2.) à 75 mg remboursables en catégorie b passent du chapitre IV au chapitre I, c.-à-d. sans accord préalable du médecin conseil.



Plus de détails sur [le site Web de l'INAMI](#).

Truvada pour prophylaxie pré-exposition

A partir du 1er juin 2017, la spécialité **Truvada**[®] ([chapitre 11.4.3.1.4.](#)), une association de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse, est remboursée pour la prophylaxie pré-exposition au VIH chez des personnes non infectées par le VIH mais à haut risque d'infection par voie sexuelle. Plus de détails sur [le site Web de l'INAMI](#).

Sources spécifiques

- 1 [European public assessment report Alprolix](#)
- 2 [European public assessment report Siklos](#) ; Hydroxycarbamide (Siklos[®]) Drépanocytose : à réserver aux formes graves. La Revue Prescrire 2008 ; 28 : 412
- 3 [European public assessment report Tepadina](#)
- 4 [European public assessment report Lonsurf](#) ; Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf[®]) for metastatic colorectal cancer. The Medical Letter 2016 ; 58 (issue 1496)

Inhibiteurs de la 5-alpha réductase (finastéride et dutastéride) et risque de dépression

Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase finastéride (Proscar® et génériques) et dutastéride (Avodart®) sont utilisés en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate avec un volume prostatique de 30 ml ou plus. A faible dose, le finastéride est aussi parfois utilisé *off-label* et en préparation magistrale en cas d'alopécie androgénique [voir [Folia avril 2009](#)]. Les troubles dépressifs sont déjà repris comme effet indésirable dans le RCP des spécialités à base de finastéride et de dutastéride ; leur fréquence est inconnue. Des données récentes complètent les connaissances à ce sujet, avec également une attention particulière pour le risque de troubles dépressifs lors de l'utilisation de finastéride dans alopécie.

1. Utilisation dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (finastéride, dutastéride)

Une étude de cohorte rétrospective publiée récemment^{1,2} menée chez des hommes de plus de 65 ans atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate, montre une incidence plus élevée de dépression et d'actes autodestructeurs ou *self-harm* (entre autres tentatives de suicide) chez les hommes qui avaient pris un inhibiteur de la 5-alpha réductase (finastéride, dutastéride) que chez les hommes qui n'avaient pas pris ces médicaments. Le risque était surtout accru au cours des 18 premiers mois de traitement, et ne différait pas entre le finastéride et le dutastéride ; le risque de suicide n'était pas augmenté. Sur base de cette étude, les investigateurs ont calculé que pour 100.000 hommes traités pendant un an par un inhibiteur de la 5-alpha réductase, il y aurait 17 cas supplémentaires de *self-harm* et 237 cas supplémentaires de dépression. De telles études ne peuvent pas démontrer un lien de causalité en raison de l'existence possible de biais et de variables confondantes mais elles renforcent toutefois la suspicion d'un risque.

2. Utilisation dans l'alopécie (finastéride)

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a récemment analysé les données concernant le finastéride à la posologie de 1 mg et le risque de dépression. Sur base de notifications de dépression pour lesquelles un lien de causalité a été jugé « possible », le PRAC a décidé que la dépression est également un effet indésirable possible du finastéride en cas d'utilisation dans l'alopécie; la fréquence est inconnue.³

Il est important que les médecins et pharmaciens notifient les effets indésirables à l'AFMPS, également lorsqu'ils concernent une préparation magistrale.

Commentaire du CBIP

Bien que l'augmentation du risque de dépression semble limitée, la prudence s'impose notamment parce que les inhibiteurs de la 5-alpha réductase sont utilisés à long terme, tant dans l'hypertrophie bénigne de la prostate que dans l'alopécie. En ce qui concerne l'utilisation *off-label* du finastéride dans l'alopécie, l'éventualité d'un risque de « dépression » soulève encore plus de questions quant au rapport bénéfice/risque d'un tel traitement. [voir [Folia avril 2009](#) et [Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 7.2.2.](#)].

Sources spécifiques

- 1 Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK et al. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med* 2017;177(5):683-91 (doi:10.1001/jamainternmed.2017.0089)
- 2 Thielke S. The Risk of Suicidality and Depression From 5- α Reductase Inhibitors. (Invited Commentary) *JAMA Intern Med* 2017;177(5):691-692 (doi:10.1001/jamainternmed.2017.0096)
- 3 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/05/WC500226848.pdf (terme recherché: finasteride)

Colophon

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

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

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

Toutes les informations et colophon intégral:
www.cbip.be

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.