

# Folia

## Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel  
Mai 2016  
Volume 43  
Numéro 5

---

Voyages et médicaments

> **p. 37**

---

Bon à savoir: extension des indications des spécialités à base d'ézétimibe

> **p. 39**

---

Oxygénothérapie en cas d'urgence

> **p. 40**

---

La maladie d'Alzheimer: les défis en matière de développement de médicaments vraiment efficaces restent majeurs

> **p. 41**

---

Informations récentes avril 2016: safinamide, nivolumab, idarucizumab, nicardipine à usage oral

> **p. 43**

---

En bref: révision des recommandations nutritionnelles pour les vitamines et les oligo-éléments

> **p. 44**

---

Pharmacovigilance: le syndrome sérotoninergique

> **p. 44**

**À PARTIR DE 2017:  
PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER**

> Inscription pour la version électronique via le site [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

Bureau de dépôt:  
8400 Oostende Mail  
P209156

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Dans le présent numéro, nous nous focalisons, comme chaque année au mois de mai, sur le thème « voyages et médicaments ». L'année dernière, nous nous étions intéressés au bon usage des répulsifs et à la maladie de Lyme. Le présent article apporte quelques informations complémentaires à ce sujet, et approfondit entre autres la prévention de la malaria chez les femmes enceintes, ainsi que la propagation et les conséquences du virus zika.

Déterminer la place d'un médicament est souvent un exercice d'équilibre difficile, et il arrive que différentes organisations aboutissent, sur base des mêmes données, à des conclusions contradictoires. L'élargissement des indications des spécialités contenant de l'ézétimibe en est une bonne illustration: cette indication, qui se limitait à l'origine à « l'hypercholestérolémie », a été élargie en Europe à la prévention cardio-vasculaire, alors que cette demande d'élargissement n'a pas été approuvée par les autorités d'enregistrement américaines. Ceci illustre encore une fois que l'interprétation de données ne revient pas à un simple exercice mathématique aboutissant à un seul résultat unanimement approuvé. Il est donc utile de toujours bien contextualiser les résultats d'une telle interprétation, et d'être le plus transparent possible sur les éléments qui ont abouti à telle ou telle interprétation. Dans les publications du CBIP, nous nous efforçons d'être le plus transparent possible.

---

### VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

#### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

##### Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)  
CBIP  
c/o Campus Heymans - Blok B, 1<sup>er</sup> étage  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be)

##### Administration et problèmes techniques

CBIP  
c/o Agence Fédérale des Médicaments et  
des Produits de Santé (AFMPS)  
Eurostation, bloc II, 8<sup>ème</sup> étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:

[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités  
reprises dans le Répertoire Commenté des  
Médicaments)

[administration@cbip.be](mailto: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](mailto: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 Paep (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman  
(Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé), H. Marsily, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),  
J. Van Campen, 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)

---

Editeur responsable:  
T. CHRISTIAENS  
Nekkersberglaan 31  
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-  
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises  
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne  
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales  
ou publicitaires.

## VOYAGES ET MÉDICAMENTS

Comme chaque année, les Folia de mai s'intéressent aux voyages et aux médicaments. Les thèmes suivants, déjà discutés précédemment et dont les informations sont toujours d'actualité, sont disponibles sur notre site Web: diarrhée du voyageur [Folia de mai 2015], protection solaire [Folia de mai 2010]. Cette année, nous proposons quelques messages courts, entre autres concernant la prophylaxie de la malaria et la grossesse, et sur le zika.

- **L'Institut de Médecine Tropicale (IMT)** offre d'excellentes informations actualisées sur la médecine des voyages ([www.itg.be](http://www.itg.be) > Médecine des voyages), avec également des informations adressées spécifiquement aux professionnels de la santé (choisissez "Information pour experts"). Des présentations *powerpoint* avec des informations pour le médecin généraliste sont disponibles sur le site Web néerlandophone de l'ITG (formation LOK, avec le soutien du *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid*): voir *Reisgeneskunde* > *Informatie voor deskundigen* > *Reizigersgeneeskunde voor de huisarts*.

- Les Folia de mai 2015 se sont penchés sur le bon usage des **répulsifs**. Le répulsif IR3535 à une concentration de 20 % n'était pas recommandé en prévention de la malaria, et il avait été mentionné que l'efficacité des préparations plus concentrées était incertaine. Cependant, certaines sources indiquent que l'IR3535 à une concentration de 30 à 35 % est suffisamment efficace en prévention de la malaria<sup>1</sup>, et que, pour les enfants < 2 ans, une concentration de 20% peut quand même offrir une protection suffisante pendant la courte période où aucune autre mesure préventive (entre autres les moustiquaires) n'est utilisée.

- Les questions à propos de la **prophylaxie de la malaria chez les femmes qui envisagent une grossesse ou les femmes enceintes** sont fréquentes. Il est en général déconseillé aux femmes enceintes d'entreprendre des voyages vers des régions où la malaria est endémique et où le risque de transmission est élevé, certainement lorsqu'une malaria résistante y règne (Zone C sur la carte de la malaria de l'OMS<sup>2</sup>). Si un voyage a tout de même lieu, une prévention maximale est recommandée, d'une part au moyen de mesures insectifuges (entre autres moustiquaires et répulsifs), et d'autre part au moyen d'une prophylaxie médicamenteuse. Le répulsif DEET 20 à 30 % est à préférer chez la femme enceinte, moyennant certaines précautions (entre autres de préférence une seule application par jour); d'autres options sont le répulsif IR3535 30 à 35 % et l'icaridine, mais ceux-ci ont été beaucoup moins étudiés chez la femme enceinte<sup>3</sup> [voir aussi Folia de mai 2015]. Le choix de la prophylaxie médicamenteuse dépend évidemment du risque de contamination (entre autres en fonction du pays visité et du type de voyage), de la résistance du parasite et de contre-indications éventuelles; en ce qui concerne plus particulièrement la grossesse, il y a lieu de tenir compte des mesures suivantes<sup>4</sup>.

*Les femmes qui sont enceintes et voyagent vers une région endémique*

- Chloroquine et méfloquine: elles peuvent être utilisées quel que soit le stade de la grossesse. Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été mis en évidence.
- Association atovaquone + proguanil: les données disponibles n'indiquent pas de risque accru pour l'enfant à naître mais les données sont limitées, certainement pour l'atovaquone.

1 [www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/FMALTXT.pdf](http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/FMALTXT.pdf); [wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods)

2 [www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-World-2015.pdf](http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-World-2015.pdf)

3 [www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/FMALTXT.pdf](http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/FMALTXT.pdf)

4 [www.itg.be/ITG/Uploads/MedServ/fgrossesse.pdf](http://www.itg.be/ITG/Uploads/MedServ/fgrossesse.pdf); *Drugs in pregnancy and lactation* (G. Briggs et R. Freeman; 10ième édition; version en ligne); <http://lecrat.fr>; Lareb: genesmiddelen bij zwangerschap ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)/Teratologie > Ik ben zorgverlener > Genesmiddelen bij zwangerschap)

Pour raison impérieuse et s'il n'existe pas d'alternative, cette association peut être utilisée, quel que soit le stade de la grossesse.

- Doxycycline: son utilisation pendant le 1er trimestre de la grossesse est acceptable pour des raisons impérieuses et si aucune alternative n'est disponible (aucun indice d'un effet nocif); son utilisation pendant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres est, en fonction de la source, déconseillée ou contre-indiquée, et ce, en raison des effets nocifs sur le développement ultérieur des os et des dents chez le fœtus.

*Les femmes qui tombent enceintes pendant un traitement préventif antimalarique*

Aucun des médicaments antimalariques à titre préventif (chloroquine, méfloquine, atovaquone + proguanil, doxycycline) ne justifie d'envisager une interruption de grossesse.

La malaria pendant la grossesse nécessite une approche spécifique et hautement spécialisée, de préférence dans un hôpital de référence.

- Une grande attention est portée sur le **zika**, une infection causée par le virus zika. Le virus zika est transmis principalement par la morsure d'un moustique *Aedes* infecté, mais il peut également être transmis de la mère à l'enfant à naître; quelques cas de transmission sexuelle ont également été décrits. On attire surtout une attention particulière sur le lien entre le zika pendant la grossesse et les malformations chez le fœtus. On admet de plus en plus que l'exposition du fœtus au virus zika peut mener à une microcéphalie et d'autres anomalies telles qu'un retard de croissance, des anomalies oculaires ou une fausse couche. Actuellement (situation au 01/04/16), plusieurs instances (entre autres IMT, OMS, CDC américain) déconseillent aux femmes enceintes et à celles qui pourraient le devenir pendant ou juste après un voyage, de se rendre dans des régions où règne l'épidémie de zika (Amérique du sud ou Amérique centrale, Caraïbes et quelques îles de l'Océan Paci-

fique)<sup>5</sup>. Outre le problème de grossesse, des cas de syndrome de Guillain-Barré ont été décrits chez des personnes infectées par le virus Zika. Il n'existe pas de traitement spécifique, ni de vaccination contre le virus Zika. Les seules mesures préventives consistent en des mesures insectifuges pendant la journée (les moustiques *Aedes* piquent pendant la journée): le port de manches longues et de pantalons, et l'usage de répulsifs [voir Folia de mai 2015].

- En 2014, les recommandations à propos de la **vaccination contre la poliomyélite** ont été renforcées [voir aussi Folia de mai 2014]. Sur le site Web de l'IMT, il est mentionné ce qui suit à propos des voyageurs qui résident pendant plus de 4 semaines dans un pays où circule le poliovirus: une vaccination de rappel avec une dose du vaccin contre la poliomyélite, même si une vaccination de rappel a déjà eu lieu auparavant,

- est obligatoire pour l'Afghanistan et le Pakistan (certificat de vaccination officiel);
- est fortement conseillée pour les six pays suivants: Ukraine, Madagascar, Nigeria, Guinée, Myanmar et Laos.

Cette vaccination de rappel doit être effectuée entre 4 semaines et 12 mois avant de quitter ces pays.<sup>6</sup>

- Les Folia de mai 2015 ont accordé une attention particulière à la **maladie de Lyme**. Les résultats d'une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée aux Pays-Bas, concernant l'utilité d'une antibiothérapie prolongée chez des patients présentant des symptômes persistants liés à la maladie de Lyme (pendant plus de 2 ans en moyenne), sont parus récemment dans le *NEJM*.<sup>7</sup> Les résultats ne montrent aucun avantage de l'antibiothérapie prolongée. Ceci confirme le message de l'article dans les Folia: il n'existe aucune preuve de l'utilité d'une antibiothérapie prolongée chez ces patients.

5 [www.itg.be](http://www.itg.be) > médecine des voyages > nouvelles; [www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/) et [www.who.int/ith/fr/](http://www.who.int/ith/fr/); [www.cdc.gov/zika/index.html](http://www.cdc.gov/zika/index.html); *New Engl J Med*, publication en ligne du 13/04/16 (doi: [10.1056/NEJMs1604338](https://doi.org/10.1056/NEJMs1604338))

6 Pour plus de détails, voir [www.itg.be](http://www.itg.be) > Médecine des voyages > Nouvelles (communiqué du 14/04/16)

7 *N Engl J Med* 2016;374:1209-20 (doi: [10.1056/NEJMoa1505425](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505425)), avec éditorial 1277-8 (doi: [10.1056/NEJMe1502350](https://doi.org/10.1056/NEJMe1502350))

### EXTENSION DES INDICATIONS DES SPÉCIALITÉS À BASE D'ÉZÉTİMIBE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 30/03/16]

Le positionnement d'un médicament résulte souvent d'un exercice d'équilibre qui peut mener différentes organisations à des décisions contradictoires reposant sur les mêmes données. Ainsi, l'organe d'enregistrement américain (FDA) a décidé récemment de ne pas accepter la "prévention cardio-vasculaire" comme indication supplémentaire pour l'ézétimibe (en association ou non avec la simvastatine); l'organe européen d'enregistrement (EMA) a néanmoins accepté cette nouvelle indication. Le CBIP reste d'avis que la plus-value de l'ézétimibe dans la prévention cardio-vasculaire est limitée par rapport à une statine en monothérapie.

L'année dernière, nous nous sommes penchés sur les résultats de l'étude IMPROVE-IT [voir Folia d'avril 2015 et novembre 2015]. Cette étude a montré que l'ajout d'ézétimibe à un traitement par la simvastatine chez des patients avec des antécédents de syndrome coronarien aigu a conduit, d'un point de vue clinique, à un bénéfice modeste en ce qui concerne la morbidité, mais aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne la mortalité. Sur base de cette étude, le fabricant d'ézétimibe (Ezetrol®) et d'ézétimibe + simvastatine (Inegy®), aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe, a demandé d'élargir l'indication de ces médicaments, qui étaient déjà autorisés pour le traitement de l'hypercholestérolémie, à la prévention cardio-vasculaire secondaire.

• La FDA américaine a estimé récemment que le bénéfice obtenu dans l'étude IMPROVE-IT, bien que statistiquement

significatif, n'était pas cliniquement significatif, et a refusé la demande du fabricant.

• En Europe, l'évaluation de la demande s'est faite par une procédure de reconnaissance mutuelle<sup>1</sup> et il a été décidé d'autoriser tout de même l'extension "prévention cardio-vasculaire secondaire après syndrome coronarien aigu" pour l'ézétimibe et pour son association avec la simvastatine.

Entretemps, une association d'ézétimibe et d'atorvastatine (Atozet®) est commercialisée depuis janvier 2016, avec les indications autorisées suivantes : traitement de l'hypercholestérolémie et prévention cardio-vasculaire secondaire après syndrome coronarien aigu. En ce qui concerne cette dernière indication, il convient de souligner qu'il n'existe aucune étude concernant la plus-value éventuelle de l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine en ce qui concerne la morbidité et la mortalité; un bénéfice n'a été démontré que sur les paramètres lipidiques.

1 Procédure de reconnaissance mutuelle (*Mutual Recognition Procedure*): dans cette procédure, l'évaluation du dossier de demande se fait par un seul Etat membre de Référence (*Reference Member State* ou RMS); si les autres Etats membres ne s'opposent pas à la conclusion du RMS, cette conclusion est immédiatement obligatoire dans tous les autres Etats membres européens où la firme a déposé la demande. Pour ce qui est de l'ézétimibe, ézétimibe + simvastatine et ézétimibe + atorvastatine, l'Allemagne était chaque fois le RMS et les autres Etats membres concernés ont suivi la conclusion d'autoriser ces médicaments pour la prévention cardio-vasculaire secondaire après syndrome coronarien aigu.

## OXYGÉNOTHÉRAPIE EN CAS D'URGENCE

Il ressort d'un article de synthèse sur l'oxygénothérapie en cas d'urgence<sup>1</sup> que l'administration de trop peu ou de trop d'oxygène peut avoir des conséquences fatales. La quantité d'oxygène à administrer en situation aiguë chez des patients en hypoxémie [c.-à-d. saturation en oxygène ( $\text{SaO}_2$ ) < 90%, ou pression en oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) < 60 mm Hg (8kPa)] doit donc être déterminée en fonction des valeurs-cibles prédéfinies pour la saturation en oxygène:

- 94 à 98% chez la plupart des patients (entre autres les patients atteints d'une insuffisance cardiaque aiguë ou asthmatiques);
- 88 à 92% chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance respiratoire hypercapnique (BPCO, mucoviscidose, obésité morbide, maladies neuromusculaires ou troubles musculosquelettiques chroniques), étant donné que chez ces patients, l'administration de trop fortes concentrations en oxygène peut entraîner une pression excessive de  $\text{CO}_2$  dans le sang à l'origine d'une acidose et parfois d'une atteinte organique et d'un coma.

Chez les patients en état critique [avec choc, septicémie, traumatisme majeur, intoxication au monoxyde de carbone (CO) ou au cyanure (CN), arrêt cardiaque, au cours d'une réanimation, ou en cas d'anaphylaxie], une grande quantité d'oxygène (15 l/min) est toutefois administrée immédiatement, sans tenir compte des valeurs-cibles, mais dès que le patient est stabilisé, il convient à nouveau de viser les valeurs de saturation mentionnées ci-dessus.

Dans certaines circonstances (p. ex. accident de plongée, forme sévère du mal d'altitude), on

administre de l'oxygène à 100 % sous pression atmosphérique accrue (oxygène hyperbare).

### Quelques commentaires

- Chez les patients en situation aiguë qui ne sont pas atteints d'hypoxémie, l'oxygénothérapie n'est pas recommandée. En effet, il n'est pas prouvé que l'oxygène améliore la dyspnée chez les patients non hypoxémiques. De plus, l'administration d'oxygène chez ces patients peut fausser les résultats de mesure de la saturation en oxygène, avec le risque qu'une aggravation clinique passe alors inaperçue. Enfin, des données indiquent que l'oxygénothérapie en l'absence d'hypoxémie chez des patients présentant un infarctus aigu du myocarde, un angor ou un accident vasculaire cérébral peut avoir des conséquences néfastes (vasoconstriction, augmentation de la taille de l'infarctus, voire même mortalité accrue). Dans un certain nombre de situations dans lesquelles on avait l'habitude antérieurement d'administrer systématiquement de l'oxygène, telles qu'un infarctus du myocarde aigu, un angor, un accident vasculaire cérébral, des situations d'urgence en obstétrique, la plupart des intoxications (sauf l'intoxication au CO et CN), il est désormais recommandé de ne le faire qu'en présence d'une hypoxémie avérée.

- L'effet de l'oxygénothérapie peut être suivi en mesurant la saturation en oxygène à l'aide d'un oxymètre de pouls (saturomètre au doigt p. ex.). En cas de choc, d'intoxication au CO ou chez les patients à risque d'insuffisance respiratoire hypercapnique, l'utilisation d'un oxymètre de pouls est impossible

1 *BMJ* 2012;345:e6856 (doi:10.1136/bmj.e6856) [avec comme référence importante: *Thorax* 2008;63(Suppl VI):vi1-vi68 (doi:10.1136/thx.2008.102947)]

ou donne des résultats trompeurs; c'est pourquoi la surveillance des signes vitaux (tels que la fréquence respiratoire) et la gazométrie sanguine restent également essentielles. La gazométrie sanguine ne peut pas être réalisée en ambulatoire, mais doit se faire le plus rapidement possible à l'arrivée à l'hôpital, en particulier chez les patients à risque d'insuffisance respiratoire hypercapnique.

- En situation aiguë, il est important que le médecin traitant informe le personnel médical d'urgence si le patient présente des facteurs de risque ou des antécédents d'insuffisance respiratoire hypercapnique. Ceci est en effet essentiel pour déterminer les valeurs-cibles de la saturation en oxygène (voir plus haut) et évaluer la gazométrie sanguine.

---

## LA MALADIE D'ALZHEIMER: LES DÉFIS EN MATIÈRE DE DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS VRAIMENT EFFICACES RESTENT MAJEURS

Les médicaments actuellement disponibles pour traiter la maladie d'Alzheimer (inhibiteurs de la cholinestérase, mémantine) ont un effet positif limité. Dans des études cliniques, les médicaments récemment développés tels que ceux dirigés contre la protéine bêta-amyloïde, ont donné des résultats décevants chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Actuellement, la recherche médicale se concentre plutôt sur les patients au stade prodromal ou présymptomatique de la maladie d'Alzheimer. Ceci entraîne de nouveaux défis, entre autres en ce qui concerne la valeur prédictive des biomarqueurs, le coût et la possibilité d'extrapolation vers la population réelle des patients âgés chez lesquels l'étiologie de la démence est probablement multifactorielle.

Les médicaments actuels utilisés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont un effet positif incertain et limité. Les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) ainsi que la mémantine (un antagoniste des récepteurs au glutamate de type NMDA) ont été associés à un bénéfice limité et temporaire sur les fonctions cognitives chez une minorité de patients, mais il est impossible de prédire quels patients répondront favorablement au traitement. Il convient en outre de tenir compte des effets indésirables fréquents, et on ne dispose pas encore de suffisamment de données fiables concernant l'effet de ces médicaments sur la mortalité et le délai d'institutionnalisation.

Les résultats récemment publiés de l'étude DOMINO-AD que l'arrêt du donépézil, par rapport à la poursuite du traitement, augmente le risque d'institutionnalisation au cours de la première année après l'arrêt du traitement (mais pas au cours des trois années suivantes du suivi de l'étude) ne donnent non plus pas de réponse définitive à ce propos. En ce qui concerne le Ginkgo biloba, les preuves d'efficacité sont insuffisantes. Aucun de ces médicaments n'a démontré un impact positif sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Les défis en matière de traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer restent donc majeurs.

## Médicaments anti-bêta-amyloïde et anti-tau

Ces dernières années, la recherche s'oriente vers des médicaments dont on espère qu'ils pourront ralentir le processus neurodégénératif. Dans ce contexte, des médicaments ont été développés, axés sur deux protéines formées de manière anormale et déposées dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer: (1) la bêta-amyloïde (A $\beta$ ), composant principal des "plaques séniles", produite par des enzymes bêta- et gamma-sécrétase à partir de la protéine transmembranaire précurseur de l'amyloïde (*amyloid precursor protein*), et (2) la tau hyperphosphorylée, formée à partir de la protéine tau, qui stabilise les microtubules. Ces protéines sont utilisées comme "biomarqueurs" dans les études cliniques, entre autres pour sélectionner des patients, ou comme critère d'évaluation intermédiaire pour mesurer l'effet des médicaments.

Plusieurs médicaments anti-bêta-amyloïde ont été développés, p. ex. des modulateurs de la bêta- et gamma-sécrétase (entre autres semagacestat, tarenflurbil) et des anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  (entre autres bapineuzumab, solanezumab). Un certain nombre de ces médicaments ont fait l'objet d'études de phase III rigoureuses, à grande échelle, chez des patients atteints d'une forme légère ou modérément sévère de la maladie d'Alzheimer, mais les résultats sur les critères d'évaluation clinique étaient systématiquement décevants: il n'y avait aucune amélioration cognitive malgré l'influence sur les biomarqueurs, et les anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  étaient associés à des effets indésirables potentiellement sévères (entre autres œdème cérébral et micro-hémorragies). Les résultats d'études cliniques avec les médicaments anti-tau sont également décevants.

## Domaines de recherche actuels et défis pour l'avenir

L'hypothèse actuelle est que les traitements anti-bêta-amyloïde ne représentent plus aucun bénéfice une fois que la démence est déclarée: en effet, le dépôt de bêta-amyloïde débute déjà 10 à 15 ans avant l'apparition des changements cognitifs. C'est pourquoi les études sur les médicaments dirigés contre la bêta-amyloïde se concentrent actuellement sur des patients en phase prodromale (c.-à-d. dysfonction cognitive légère en l'absence de démence, avec ou sans biomarqueurs positifs) ou en phase présymptomatique (c.-à-d. capacité cognitive intacte associée à un dépôt de protéine amyloïde ou une prédisposition génétique connue) de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études sont en cours. Si ces études révélaient des résultats favorables, de nouveaux problèmes se poseraient. Ainsi, la sélection des patients qui entrent en ligne de compte pour un traitement n'est pas évidente; il reste encore à savoir si les biomarqueurs seront en mesure de prédire l'évolution de la maladie et si l'effet sur les biomarqueurs se traduira par une amélioration clinique. La question se posera de savoir comment extrapoler les résultats vers la population réelle des patients âgés atteints de comorbidités multiples chez lesquels l'étiologie de la démence est probablement multifactorielle. On se demandera également comment sera gérée l'augmentation des dépenses en soins de santé qui découleront du traitement préventif d'une vaste population.

### Note:

Les références sont mentionnées dans l'article 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 **safinamide (Xadago®▼)**; chapitre 10.6.4.) est un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) qui a pour indication le traitement de la maladie de Parkinson chez des patients présentant des fluctuations motrices dues à l'usage chronique de lévodopa. Le safinamide exerce aussi des effets non dopaminergiques par inhibition de la libération du glutamate, mais il n'est pas établi dans quelle mesure ces effets non dopaminergiques contribuent à l'effet global. Le safinamide est utilisé, en association à la lévodopa, à une dose de 50 à 100 mg par jour en 1 prise. Le safinamide est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, de rétinopathie et de traitement concomitant avec d'autres inhibiteurs de la MAO. Les effets indésirables du safinamide sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la MAO-B (surtout hypotension orthostatique, nausées, céphalées, dyskinésies, vertiges, insomnie, chutes); une cataracte et des lésions rétinienne ont également été décrites. Dans les études cliniques, l'efficacité du safinamide sur la fonction motrice a été démontrée uniquement par rapport au placebo, et on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres antiparkinsoniens. Il n'est donc pas prouvé actuellement que le safinamide a une plus-value par rapport aux autres traitements dans la maladie de Parkinson.<sup>1</sup>

- Le **nivolumab (Opdivo®▼)**; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal hu-

main qui a pour indication le traitement de formes avancées de mélanome, de cancer bronchique non à petites cellules, et de carcinome rénal (cette dernière indication a été approuvée par le CHMP mais n'est pas encore reprise dans le RCP en date du 28/04/16). Le nivolumab expose à des réactions immunologiques parfois graves (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathies, rash) qui peuvent parfois survenir plusieurs mois après la dernière administration.

- **L'idarucizumab (Praxbind®▼)**; chapitre 20.1.1.4) est un anticorps monoclonal proposé comme antidote spécifique du dabigatran (Pradaxa®) lorsqu'il est nécessaire de neutraliser rapidement ses effets anticoagulants en cas de saignement grave ou d'intervention urgente. L'effet de l'idarucizumab apparaît dans les minutes qui suivent l'injection et persiste 12 à 24 heures. Les données concernant l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab sont limitées. Les résultats préliminaires d'une étude observationnelle<sup>2</sup> chez un groupe limité de patients ont montré une normalisation rapide des tests d'hémostase, aussi bien en cas de saignement aigu (n=51) qu'à titre préventif avant une opération (n=39); les effets indésirables étaient limités. Il s'agissait surtout de patients âgés qui prenaient du dabigatran pour fibrillation auriculaire; la clairance rénale moyenne était de 58 ml/min, moins de 20 % présentaient une insuffisance rénale

1 *Pharma Selecta* 2015; 31:80-2

2 *N Engl J Med* 2015 ;373 :511-20 (doi :10.1056/NEJMoa1502000) avec éditorial *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 569-71 (doi : 10.1056/NEJMe1506600)

sévère (clairance < 30 ml/min). Vu l'expérience limitée, il est actuellement difficile d'évaluer le bénéfice clinique de l'idaruzumab. Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier.<sup>3</sup>

3 La Revue Prescrire 2016;36:259 ; Pharma Selecta 2016;32:18-20.

## En bref

- Le Conseil Supérieur de la Santé a publié une **révision des recommandations nutritionnelles pour les vitamines et les oligo-éléments** sur base des dernières connaissances scientifiques disponibles; ces recommandations seront complétées ultérieurement par la révision des données concernant les autres nutriments (macronutriments, protéines, lipides, glucides et eau). Les apports journaliers recommandés (AJR) pour les vitamines ont notamment été réévalués, et certains d'entre eux ont été adaptés conformément aux recommandations de l'*European Food Safety Authority* (EFSA), entre autres pour les vitamines A, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, l'acide folique et la vitamine

- La forme orale de la spécialité **Rydene®** à base de nicardipine a été retirée du marché; la **nicardipine** n'est plus disponible que sous forme injectable (chapitre 1.6.1.).

E. Les données dans le chapitre 14.2. du Répertoire ont été adaptées dans ce sens. Cette révision des recommandations nutritionnelles est l'occasion de rappeler que l'utilisation d'un complément alimentaire vise à compléter la ration alimentaire lorsque celle-ci s'avère insuffisante; des apports complémentaires proches des AJR sont donc généralement suffisants. L'utilisation de compléments alimentaires dépassant largement les AJR ne se justifie pas et peut parfois entraîner des effets indésirables (p.ex. risque de lithiase rénale avec la vitamine C). Plus d'informations sur [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be), terme de recherche: avis 9164 & 9174.

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance LE SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Une *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC)<sup>1</sup> a attiré récemment l'attention sur le risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association de l'analgésique morphinique fentanyl à des médicaments sérotoninergiques<sup>2</sup>. Cette DHPC est l'occasion de remettre en lumière un certain nombre de points concernant le syndrome

sérotoninergique; nous sommes basés principalement sur le *Stockley's Drug Interactions*<sup>3</sup> et sur un article de synthèse publié dans *The BMJ* en 2014<sup>4</sup>.

- Les cas graves de syndrome sérotoninergique s'observent habituellement en cas de prise de deux ou plusieurs médicaments sérotoninergiques (également à

1 Il s'agit d'un courrier d'une firme pharmaceutique à l'attention des professionnels de la santé, voir Folia de mars 2011.

2 [www.afmps.be](http://www.afmps.be) > Usage humain > Pharmacovigilance > Lettres aux professionnels > Durogesic (document du 26/10/2015)

3 Version électronique consultée pour la dernière fois le 01/04/16

4 *BMJ* 2014;348: g1626 (doi:10.1136/bmj.g1626)

dose thérapeutique), **parmi lesquels on trouve le plus souvent un inhibiteur de la MAO.** Le tableau mentionne les médicaments qui sont associés à un syndrome sérotoninergique. **L'association d'un inhibiteur de la MAO et d'un ISRS doit certainement être évitée.**

- Le syndrome sérotoninergique survient dans les heures qui suivent la prise de médicaments sérotoninergiques et se caractérise par la triade suivante: (1) excitation neuromusculaire, avec clonies, hyperréflexie, myoclonies, rigidité, tremblements, (2) dysfonctionnement du système autonome, avec entre autres hyperthermie, tachycardie, et (3) altération des facultés mentales, avec entre autres agitation et confusion. En cas d'apparition brutale de ces symptômes, il faut penser à un syndrome sérotoninergique, ainsi qu'à d'autres situations telles qu'un sevrage d'alcool ou d'une drogue, un état de mal épileptique non convulsif ou une encéphalite.
- Dans les cas légers à modérément sévères, les symptômes disparaissent généralement un à trois jours après l'arrêt des médicaments sérotoninergiques. Un syndrome sérotoninergique sévère est une urgence, nécessitant un traitement de soutien intensif avec entre autres hydratation, surveillance de la température, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit urinaire, et sédation éventuelle.

#### **Tableau. Médicaments associés à un syndrome sérotoninergique**

- Inhibiteurs de la MAO.
  - Phénelzine (inhibiteur de la MAO irréversible, non sélectif; période de *wash-out* de 2 semaines entre l'arrêt de celui-ci et le début de la prise d'un autre médicament sérotoninergique).
  - Moclobémide (inhibiteur de la MAO-A réversible; période de *wash-out* de 24h).
  - Les inhibiteurs de la MAO non psychotropes linézolide (un antibiotique; période de *wash-out* de 24h) et chlorure de méthylthioninium (syn. bleu de méthylène, un antidote utilisé dans la méthémoglobinémie; période de *wash-out* de 24h).
- Les ISRS (y compris la dapoxétine).
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline duloxétine et venlafaxine.
- Les antidépresseurs tricycliques clomipramine et imipramine.
- Les analgésiques morphiniques fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, pentazocine, péthidine, tapentadol et tramadol.
- Divers: dextrométhorphan; lithium; méthylphénidate; millepertuis; amphétamines et dérivés (p.ex. ecstasy).

P.S. Avec les médicaments suivants, un risque de syndrome sérotoninergique a été suggéré, mais les données sont moins robustes.

- Les inhibiteurs de la MAO-B sélégiline et rasagiline; pour le safinamide [voir Informations récentes d'avril 2016, p. 43], il n'y a pas de données disponibles, mais la prudence s'impose.
- Mirtazapine.
- La trazodone (surtout à des doses > 200 mg par jour)
- Les triptans. De plus, le rizatriptan, le sumatriptan et le zolmitriptan sont des substrats de la MAO-A ; en cas d'association avec un inhibiteur de la MAO, les concentrations plasmatiques de ces triptans peuvent augmenter, avec pour conséquence un risque accru d'effets indésirables (entre autres spasmes coronariens).

