

[Déjà paru dans la rubrique «Bon à savoir» sur notre site Web le 7/12/07 et le 11/1/08]

- Chapitre 5.2.5. Suite à une décision de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), la spécialité à base de l'anti-inflammatoire non stéroïdien **nimésulide** à usage oral (**Mesulid®**) a été retirée du marché fin décembre 2007, en raison de notifications d'hépatotoxicité grave [Voir communiqué du 11/01/08 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web].

- Chapitre 5.2.7. La spécialité à base de **phénylbutazone (Butazolidine®)** a été retirée du marché en janvier 2008, mais la phénylbutazone peut encore être prescrite en magistrale. En raison de ses effets indésirables graves, la place de la phénylbutazone dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante est cependant très limitée.

- Chapitre 6.1.4. Une spécialité à base de **mélatonine (Circadin®)** est disponible depuis janvier 2008. Elle est proposée pour le traitement à court terme de l'insomnie chez des patients de 55 ans ou plus. Le jet lag n'est pas une indication reprise dans la notice. La place de la mélatonine dans les troubles du sommeil est limitée [voir Folia de mai 2007 et d'octobre 2007].

- Chapitre 7.3.8. La spécialité **Casodex® 150 mg**, à base de l'antiandrogène bicalutamide, qui avait été retirée du marché en août 2005 en raison de doutes quant à son efficacité et son innocuité, est à nouveau disponible depuis décembre 2007. Le «Comité des Médicaments à usage humain» de l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMEA) a en effet estimé, sur base de l'évaluation des données disponibles, que le rapport bénéfice/risque du bicalutamide 150 mg reste favorable. Il a toutefois été décidé de

limiter son indication aux patients atteints d'un cancer de la prostate avec un risque élevé de progression de la maladie.

- Chapitre 7.4.8. **L'exénatide (Byetta®)** et la **sitagliptine (Januvia®)**, disponibles depuis janvier 2008, sont les premiers représentants d'une nouvelle classe d'antidiabétiques visant à augmenter l'effet des *incrétines*, des hormones intestinales contribuant au contrôle de la glycémie. Leur mécanisme d'action consiste principalement à stimuler la libération d'insuline par les cellules β du pancréas en fonction de la glycémie et à diminuer la libération de glucagon.

- L'exénatide est un incrétonomimétique (analogue du glucagon-like peptide-1 ou GLP-1). Il est proposé en injection sous-cutanée dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine et/ou avec un sulfamidé hypoglycémiant; il n'est remboursable en Belgique qu'en association avec la metformine et un sulfamidé hypoglycémiant (catégorie a selon le chapitre IV, c.-à-d. après accord du médecin conseil de l'organisme assureur, donc "contrôle a priori").

- La sitagliptine est un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), une enzyme responsable de l'inactivation des incrétines. Elle est proposée par voie orale dans le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine ou avec une glitazone; elle n'est remboursable en Belgique qu'en association avec la metformine (catégorie a selon le chapitre IV, c.-à-d. après accord du médecin conseil de l'organisme assureur, donc "contrôle a priori").

La dose d'exénatide et de sitagliptine ne doit pas être adaptée en fonction de la glycémie. Le risque d'hypoglycémie était peu

élevé dans les études, sauf en cas d'association de l'exénatide avec un sulfamidé hypoglycémiant où le risque était plus élevé (26,6 % avec l'association, par rapport à 9,1 % avec le sulfamidé seul). L'exénatide et la sitagliptine n'entraînent pas d'augmentation du poids corporel; dans les études, l'exénatide de même entraîné une diminution du poids corporel (- 2 à 3 kg sur une période de 6 mois à 1 an). Les deux produits, mais surtout l'exénatide, provoquent très fréquemment des troubles gastro-intestinaux. Dans les études avec la sitagliptine, des doutes ont subsisté quant à des effets indésirables possibles (tels que des infections des voies respiratoires, de la dépression, de la myalgie, de l'hypercréatinémie); sur base des propriétés pharmacologiques et des données chez l'animal, des effets cancérogènes à long terme suite à la prise de sitagliptine ne peuvent pas être exclus. L'efficacité à long terme de l'exénatide et de la sitagliptine, surtout en ce qui concerne les complications micro- et macrovasculaires du diabète, ainsi que leur innocuité à long terme ne sont pas connues. En conclusion, on peut dire que ces médicaments doivent actuellement être utilisés avec prudence, et que leur place dans la prise en charge du diabète de type 2 est encore limitée; ceci est également la conclusion de *La Revue Prescrire* [2007;27:485-9 à propos de l'exénatide et 2007;27:805-8 à propos de la sitagliptine]. [Voir aussi la Fiche de transparence complètement révisée « Prise en charge du diabète de type 2 » parue dans les Folia de janvier 2008].

- Chapitre 8.2.3. Le **posaconazole (Noxafil®)** est un antimycosique à usage oral de la classe des triazoles (disponible depuis janvier 2008). Il est utilisé dans le traitement d'infections mycosiques graves. Ses principaux effets indésirables consistent en des troubles hépatiques et hématologiques. Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4

avec risque d'interactions [voir tableau CYP dans l'*Introduction* du Répertoire].

- Chapitre 9.2.2.8. Le **natalizumab (Tysabri®)** est un anticorps monoclonal humanisé recombinant proposé en monothérapie dans les formes très actives de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions en cas d'échec des autres traitements (disponible depuis décembre 2007). Le natalizumab semble diminuer la fréquence des poussées et ralentir la progression de l'invalidité. Il n'existe pas d'études comparatives avec les interférons ou avec l'acétate de glatiramère. Les principaux effets indésirables du natalizumab sont des réactions liées à la perfusion, des infections opportunistes ainsi que la leucoencéphalite multifocale progressive, une infection rare mais létale.

- Chapitre 10.7. Le **mitotane (Lysodren®)** est un antitumoral utilisé dans le traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien avancé. Il s'agit d'un médicament orphelin.

- Chapitre 13.3. La spécialité **Hexvix®** à base d'**hexyl aminolévinulate** est utilisée en instillation intravésicale pour le diagnostic de cancer vésical.

- Chapitre 14.1.3. Le **rimonabant (Acomplia®)** est disponible en Belgique depuis janvier 2008; il n'est pas remboursable. Le rimonabant est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 qui a été enregistré en avril 2006 par l'EMEA pour le traitement, en association à un régime et à une activité physique, (1) de l'obésité (BMI \geq 30 kg/m²), ou (2) de la surcharge pondérale (BMI \geq 27 kg/m²) associée à d'autres facteurs de risque tels un diabète de type 2 ou une hyperlipidémie. D'après les études disponibles, le rimonabant entraîne après un an une diminution modeste du poids corporel (environ 5%), mais cet effet disparaît à l'arrêt du traitement, et aucun effet favorable sur la mortalité ou la morbidité n'a été

démonstré [voir aussi Folia de septembre 2006]. Aux Etats-Unis, l'enregistrement du rimonabant par la *Food and Drug Administration* a été postposé (13 juin 2007) en raison de doutes quant à son innocuité. Des études cliniques indiquent en effet un risque accru d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques, y compris de la dépression, de l'anxiété, des tendances suicidaires et des convulsions. Après réévaluation des données disponibles, surtout en ce qui concerne les effets psychiatriques, la conclusion de l'EMA (19 juillet 2007) était que la balance bénéfice-risque du rimonabant est favorable, mais que le rimonabant ne peut pas être utilisé chez des patients présentant un trouble dépressif ou chez des patients traités par un antidépresseur; le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de signes dépressifs. [Voir aussi Fiche de transparence « Traitement de l'obésité » avec mises à jour]

- Chapitre 14.3.2. La **butopione**, qui était déjà disponible sous le nom de spécialité Zyban® pour faciliter l'arrêt du tabagisme, est disponible depuis décembre 2007 sous le nom

de spécialité **Wellbutrin®** pour le traitement des épisodes de dépression majeure. La butopione est un inhibiteur de la recapture des catécholamines; son mécanisme d'action et son profil d'effets indésirables se rapprochent donc de ceux des antidépresseurs tricycliques.

- Chapitre 14.6.1. La **carbétocine (Pabal®)** est un analogue de l'ocytocine à action prolongée disponible depuis décembre 2007 pour la prévention de l'atonie utérine après une césarienne sous anesthésie péridurale ou rachis-anesthésie. Ses principaux effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux, des bouffées vasomotrices, des céphalées, des tremblements et du prurit. La prudence s'impose chez les femmes souffrant de migraine, d'asthme ou de maladies cardio-vasculaires.

- Chapitre 14.11. **L'idursulfase (Elaprase®)** est une enzyme recombinante pour le traitement du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II), dû à un déficit en iduronate-2-sulfatase. Il s'agit d'un médicament orphelin.

En bref

- Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a déjà été discuté dans les Folia de mars 2005. En ce qui concerne le **traitement de la polyarthrite rhumatoïde débutante**, une étude récente [*Ann Intern Med* 2007; 146:406-15 avec un éditorial 146:459-60] a montré qu'un traitement de fond instauré précocement permet d'obtenir le contrôle de la maladie chez la plupart des patients, quel que soit le traitement initial (monothérapie ou association), pour autant qu'il soit adapté individuellement. Dans cette étude, un traitement associant d'emblée plusieurs traitements de fond était après un an plus

efficace qu'une monothérapie, mais plus après 2 ans. Tenant compte en outre des effets indésirables et du coût des traitements, il paraît raisonnable, en concertation avec un rhumatologue, de débiter le traitement chez la majorité des patients avec un seul traitement de fond (le plus souvent le méthotrexate) et d'adapter ensuite celui-ci de manière progressive. D'après l'auteur d'un éditorial paru récemment [*Brit Med J* 2007;335:56-7] l'association de plusieurs traitements de fond peut être éventuellement envisagée d'emblée chez les patients présentant des facteurs pronostiques défavorables.