

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Janvier 2010
Volume 37
Numéro 1

Interaction possible entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel: état de la question

> **p. 1**

Sécheresse de la bouche: étiologie et prise en charge

> **p. 3**

Informations récentes

> **p. 5**

En bref: acide acétylsalicylique et prévention du cancer colorectal

> **p. 8**

Pharmacovigilance: avertissement de la FDA concernant le risque de cancer et de psoriasis avec les inhibiteurs du TNF

> **p. 9**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a publié un nouvel avertissement au sujet de l'interaction possible entre le clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). On ne sait pas encore avec certitude s'il s'agit d'un effet de classe des IPP et dans quelle mesure cette interaction aurait un impact dans la pratique clinique. Ces Folia discutent des données disponibles et mentionnent les recommandations provisoires.

La sécheresse de la bouche due à une insuffisance de la sécrétion salivaire est l'une des causes possibles de caries. Cette insuffisance salivaire est généralement due à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Ces Folia proposent quelques suggestions concernant la prise en charge de la sécheresse de la bouche.

La rubrique mensuelle "Informations récentes" informera désormais de manière plus détaillée et plus structurée au sujet des nouveaux médicaments susceptibles de toucher un groupe cible plus large. Lorsqu'on envisage d'administrer ces nouveaux médicaments, il est nécessaire en effet de disposer d'une information suffisante pour pouvoir faire un choix rationnel, les nouveaux médicaments n'étant pas nécessairement supérieurs aux alternatives plus anciennes.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.
c/o Heymans Instituut
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8ème étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises
dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-
gements d'adresse postale se font automatiquement
par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

BUREAU DE REDACTION

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens,
F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre
Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Université Gent),
A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), K. Vantiegheem.

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:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

INTERACTION POSSIBLE ENTRE LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET LE CLOPIDOGREL: ETAT DE LA QUESTION

Il a été suggéré sur base d'études d'observation que le clopidogrel pourrait être moins efficace chez les patients traités concomitamment par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), et plusieurs études mesurant la réactivité plaquettaire ont montré une diminution de l'effet antiagrégant du clopidogrel, mesuré *ex vivo*, chez les patients traités par un IPP. Deux études cliniques récentes n'apportent toutefois pas de preuves d'un impact de cette interaction sur la survenue d'événements cardio-vasculaires. Bien que ces données paraissent rassurantes, la FDA recommande toujours la prudence dans l'attente de données complémentaires.

Dans les Folia de juillet 2009, l'attention a déjà été attirée sur le risque possible d'une interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le clopidogrel. Le clopidogrel est une prodrogue qui doit être métabolisée entre autres par le CYP2C19 en son métabolite actif. L'interaction entre le clopidogrel et les IPP pourrait s'expliquer entre autres par l'inhibition du CYP2C19 par les IPP. Cette interaction potentielle a suscité un certain nombre de commentaires et de questions, notamment en ce qui concerne l'impact clinique éventuel de cette interaction et la possibilité d'un effet de classe des IPP.

Quelles sont les données disponibles à ce jour ?

Deux études de cohorte rétrospectives, réalisées chez des patients traités par le clopidogrel en raison d'un syndrome coronarien ou de la mise en place d'un stent, ont suggéré un risque accru d'événements cardio-vasculaires chez les patients qui prenaient également un IPP par rapport aux patients traités uniquement par le clopidogrel [voir Folia de juillet 2009].

Plusieurs études mesurant la réactivité plaquettaire ont également montré une diminution significative de l'effet

antiagrégant du clopidogrel, mesuré *ex vivo*, chez les patients traités par l'oméprazole.

Bien que ces données suggèrent que le clopidogrel serait moins efficace chez les patients traités concomitamment par un IPP, et ont conduit la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et l'Agence européenne des médicaments (EMA) à émettre des avertissements au sujet de ce risque potentiel, des études cliniques complémentaires s'avèrent nécessaires pour confirmer cet effet.

Une étude récente (Triton-Timi 38) a évalué l'impact d'un traitement par un IPP sur les événements cardio-vasculaires chez des patients traités par une thiényopyridine à la suite d'une angioplastie coronarienne percutanée pour un syndrome coronarien aigu [*The Lancet* 2009;374:989-97]. Les patients étaient traités de façon randomisée soit par le clopidogrel, soit par le prasugrel (une autre thiényopyridine enregistrée mais non encore commercialisée en Belgique). L'administration de l'IPP n'était cependant pas randomisée et était laissée au choix du médecin (oméprazole, pantoprazole, ésoméprazole, lansoprazole). Les résultats montrent que l'utilisation concomitante d'un IPP quel qu'il soit n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des

événements cardio-vasculaires (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) tant chez les patients traités par le clopidogrel (risque relatif 0,98 intervalle de confiance à 95% 0,84 à 1,14) que chez ceux traités par le prasugrel (risque relatif 1,05 intervalle de confiance à 95% 0,89 à 1,23).

Une autre étude récente (l'étude Cogent, non encore publiée) réalisée auprès de patients traités soit par une association fixe de clopidogrel et d'oméprazole, soit par le clopidogrel seul, n'a pas non plus révélé d'augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires chez les patients traités par l'association. Cette étude a cependant été interrompue prématurément (pour des raisons commerciales) après un suivi de 133 jours en moyenne (au lieu des 362 jours initialement prévus), et on peut se demander si le pouvoir statistique de cette étude est suffisant pour pouvoir évaluer l'effet éventuel de cette association sur les événements cardio-vasculaires.

Effet de classe ?

Par ailleurs, on peut se demander si cette interaction, observée surtout avec l'oméprazole, est un effet de classe des IPP. Comme l'oméprazole, les autres IPP peuvent également inhiber le CYP2C19, mais de façon variable. Une interaction pharmacocinétique avec le clopidogrel ne peut dès lors en principe être exclue pour aucun d'entre eux. Dans une étude randomisée prospective récente, l'effet antiagrégant du clopidogrel, mesuré *ex vivo*, était significativement plus faible chez les patients traités par l'oméprazole que chez les patients traités par le pantoprazole [*J Am Coll Cardiol* 2009;54:1149-53]. On ne dispose

actuellement pas de données comparatives entre les différents IPP en ce qui concerne des critères d'évaluation cliniques chez les patients traités par le clopidogrel.

Conclusion

Les résultats de ces études cliniques récentes n'apportent pas de preuves que l'interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole ait un impact sur l'incidence des événements cardio-vasculaires. Bien que ces données cliniques paraissent rassurantes, il convient néanmoins de les interpréter avec prudence vu les limites de ces études. Il paraît prudent de rester attentif aux interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, notamment chez les patients nécessitant un effet antiagrégant optimal ainsi que chez les patients polymédiqués. La FDA a d'ailleurs publié récemment un nouvel avertissement en ce qui concerne l'interaction possible entre le clopidogrel et l'oméprazole [via www.fda.gov/drugs (communiqué du 17/11/2009)]. Dans l'attente de données complémentaires, la FDA recommande d'éviter autant que possible l'utilisation concomitante de clopidogrel et d'oméprazole ainsi que d'autres inhibiteurs puissants du CYP2C19 (y compris l'ésoméprazole, la cimétidine). Le lansoprazole est également un inhibiteur puissant du CYP2C19 et son utilisation concomitante avec le clopidogrel doit aussi être évitée. Selon la FDA, les données actuellement disponibles ne permettent pas de formuler des recommandations spécifiques pour les autres IPP. Lorsqu'un traitement diminuant l'acidité gastrique s'avère nécessaire chez un patient sous clopidogrel, il est préférable, toujours selon la FDA, d'opter pour un antihistaminique H₂ tel que la ranitidine (pas la cimétidine) ou pour un antacide.

SECHERESSE DE LA BOUCHE: ETIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

L'hyposialie ou la diminution de la sécrétion salivaire est une affection fréquente dont le principal symptôme est la sécheresse de la bouche (xérostomie). Cette affection est à l'origine de toutes sortes de problèmes oropharyngés, et comporte notamment un risque accru de caries et de candidose, de problèmes de déglutition ou de mastication, ainsi que de problèmes avec les prothèses dentaires. Tous ces problèmes supplémentaires peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie. La xérostomie est plus fréquente chez les personnes âgées (incidence de 10 à 40%). Cet article discute de l'étiologie et de la prise en charge de l'hyposialie.

Etiologie

Les principales causes d'hyposialie sont: certains médicaments (voir plus loin), une radiothérapie de la tête et du cou [voir Folia de septembre 2001], et le syndrome de Sjögren. Ce syndrome se caractérise par une sécheresse de la bouche et des yeux; dans certains cas, il survient dans le contexte d'une maladie auto-immunitaire telle que la polyarthrite rhumatoïde. D'autres causes plus rares sont: l'angoisse et la dépression, un diabète de type 2 mal contrôlé, le SIDA, la maladie du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease*) après une greffe de moelle osseuse. Une sécheresse de la bouche peut aussi apparaître en cas de déshydratation, en phase terminale de la vie ou en période post-opératoire.

Hyposialie d'origine médicamenteuse

Les médicaments à propriétés anticholinergiques sont la principale cause d'hyposialie. Il s'agit entre autres des anticholinergiques utilisés en cas de problèmes vésicaux, dans la maladie de Parkinson ou dans l'asthme et la BPCO (y compris les médicaments inhalés), de la plupart des antidépresseurs, de certains antihistaminiques H_1 (surtout la prométhazine et la diphenhydramine), de certains antipsychotiques (les phénothiazines surtout), de l'atropine, du bromure de butylhyoscine, de la disopyramide, de la carbamazépine et de

l'oxcarbazépine.

D'autres médicaments pouvant être à l'origine d'une sécheresse de la bouche sont: les alpha-bloquants, les antitumoraux, les benzodiazépines, la bupropione, la clonidine, les diurétiques, la guanfacine, la méthyldopa, les morphiniques, les inhibiteurs de la pompe à protons, l'iode radioactif, la sibutramine, la tizanidine. Cette liste n'est pas exhaustive.

L'incidence élevée de la sécheresse buccale chez les personnes âgées s'explique par le fait qu'elles prennent souvent plusieurs médicaments (problème de la polymédication) et qu'elles sont en outre plus sensibles aux effets indésirables des médicaments.

Prise en charge

Lorsqu'une hyposialie apparaît comme effet indésirable d'un médicament, il convient dans la mesure du possible d'arrêter la prise du médicament en question, ou de passer éventuellement à un médicament avec un risque moindre d'hyposialie. Si l'arrêt du traitement médicamenteux est impossible, on peut tenter d'adapter le schéma posologique. On peut par exemple répartir la dose quotidienne sur plusieurs prises au lieu d'une seule, en évitant de préférence d'administrer une dose le soir vu que la sécrétion salivaire est la plus faible durant la nuit.

La prise en charge vise en outre à améliorer le confort du patient et à prévenir les complications orales.

- Quelques mesures simples: boire régulièrement de l'eau pendant la journée, mâcher des gommes sans sucre, humidifier régulièrement la bouche. On évitera les boissons alcoolisées, le café, les aliments fort épicés et les bains de bouche à base d'alcool. Il est conseillé d'arrêter de fumer.
- Différents substituts salivaires ou humidifiants buccaux, entre autres à base de carboxyméthylcellulose, d'hydroxyméthylcellulose ou de mucine, sont disponibles en pharmacie. Ces substances sont incorporées dans des gommes à mâcher, des solutions pour bains de bouche ou du dentifrice. Elles peuvent apporter un soulagement pendant une courte période. Les substituts salivaires et humidifiants buccaux sont pris de préférence juste avant le coucher ou avant que le patient ne doive prendre longuement la parole. Les données disponibles ne permettent pas de proposer un médicament en particulier comme premier choix. Les préparations suivantes sont disponibles en Belgique (situation au 10/11/2009).
 - Biotène®
 - o Oral Balance Liquid
 - o Oral Balance Gel
 - o Bain de bouche
 - BioXtra®
 - o Gel humectant
 - o Gel-spray buccal
 - o Bain de bouche sans alcool
 - o Gommes à mâcher sans sucre
 - o Pastilles à sucer
 - Glandosane® spray buccal
 - Evodry® spray buccal
 - Xialine®
 - o Spray
 - o Bain de bouche

- Les cholinomimétiques tels que la pilocarpine stimulent la production salivaire et peuvent être utilisés dans le syndrome de Sjögren et en cas de radiothérapie de la tête et du cou. La pilocarpine n'est pas disponible en Belgique sous forme de spécialité à usage systémique, mais peut être prescrite sous forme de préparation magistrale (pilocarpine chlorhydrate 5 mg par capsule); un remboursement est prévu dans le cas du syndrome de Sjögren et en cas de radiothérapie de la tête et du cou. Concernant les modalités de remboursement, voir www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/magisterial-preparations/pdf/annexe024.pdf (§15). Les effets indésirables liés à la stimulation cholinergique sont les suivants: nausées, vomissements, sudation, salivation, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie et hypotension.
- On ne dispose pas de beaucoup de preuves concernant l'efficacité de l'anétholtrithione (Sulfarlem S25®), utilisée en cas d'insuffisance salivaire iatrogène.
- Pour prévenir les caries, une bonne hygiène buccale est évidemment importante [voir Folia de juin 2009: "Le fluorure en prévention des caries"].

Quelques références

- Guggenheimer J et Moore PA. Xerostomia. Etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003;134:61-9
- Gupta A, Epstein JB et Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006;72:841-6
- Turner MD et Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc* 2007;138:15S-20S

Parmi les nouvelles spécialités disponibles depuis novembre 2009, il nous paraît utile de situer et présenter de façon plus détaillée les deux médicaments suivants: la rotigotine, un nouvel agoniste dopaminergique à usage transdermique, et la rupatadine, un nouvel antihistaminique H₁.

- **Rotigotine (Neupro®▼**, chapitre 6.5.2.)

Positionnement

La rotigotine est un agoniste dopaminergique (non dérivé de l'ergot), comme le pramipexole et le ropinirole. Elle est disponible sous forme de dispositifs transdermiques aux dosages suivants: 2 mg/24h, 4 mg/24h, 6 mg/24h et 8 mg/24h. Sur base des données actuellement disponibles, la rotigotine n'est pas un premier choix dans le traitement de la maladie de Parkinson et du « restless legs syndrome ». En outre, les dosages actuellement disponibles et le fait que les dispositifs transdermiques ne peuvent pas être découpés ne permettent pas l'utilisation de la rotigotine selon la posologie recommandée dans le « restless legs syndrome ».

Indications

- Maladie de Parkinson
- « Restless legs syndrome » ou syndrome des jambes sans repos.

La rotigotine n'est pas remboursée par l'INAMI (situation au 1/11/09).

Effets indésirables et précautions particulières

- Effets indésirables systémiques comparables à ceux des autres agonistes dopaminergiques (surtout des nausées, des troubles de la tension artérielle, de la somnolence, des endormissements soudains, des troubles psychiatriques y compris des jeux pathologiques [voir Folia de septembre 2007]).

- Réactions cutanées fréquentes au site d'application.

- Les dispositifs renferment un film d'aluminium susceptible d'occasionner des brûlures dans certaines circonstances (p. ex. lors d'un examen par RMN, voir Folia de juin 2009).

Posologie

Le dispositif transdermique est appliqué une fois par jour. La posologie recommandée dans la notice est la suivante.

- Maladie de Parkinson: débiter par 2 mg/24h, puis augmenter progressivement par étape de 2 mg/24h par semaine jusqu'à maximum 8 mg/24h.

- « Restless legs syndrome »: débiter par 1 mg/24h, puis augmenter progressivement par étape de 1 mg/24h par semaine jusqu'à maximum 3 mg/24h.

Etudes

Dans la maladie de Parkinson débutante, la rotigotine était moins efficace que le ropinirole; à un stade plus avancé, elle n'était pas plus efficace que le pramipexole. Pour l'indication « restless legs syndrome », on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres agonistes dopaminergiques.

- **Rupatadine (Rupatal®▼**, chapitre 6.8.)

Positionnement

La rupatadine est un antihistaminique H₁ chimiquement apparenté à la loratadine. La rupatadine n'apporte rien de nouveau

par rapport aux autres antihistaminiques H₁ mieux connus et souvent moins onéreux.

Indications

- Traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire chronique idiopathique chez l'adulte.

Un remboursement est prévu par l'INAMI (catégorie cs).

Effets indésirables

- Céphalées, vertiges, somnolence.
- Sécheresse de la bouche.
- Comme pour les autres antihistaminiques H₁ introduits récemment, un risque d'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu.

Interactions

- Comme les autres antihistaminiques H₁, la rupatadine peut renforcer l'effet sédatif

d'autres médicaments ayant un effet sédatif et de l'alcool.

- Augmentation de la concentration plasmatique de la rupatadine lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (voir tableau dans l'introduction du Répertoire édition 2009, p.37).

Posologie

- 10 mg par jour en une prise.

Etudes

Dans la rhinite allergique, la rupatadine n'était pas plus efficace que les autres antihistaminiques H₁ de deuxième génération auxquels elle a été comparée. Dans l'urticaire chronique, on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres antihistaminiques H₁.

Les nouveaux médicaments et les suppressions qui suivent nous semblent également intéressants à signaler.

- La spécialité **Perfan®** (chapitre 1.1.2.) à base d'**énoximone**, un inhibiteur des phosphodiésterases utilisé dans l'insuffisance cardiaque, est retirée du marché.

- Une nouvelle **association** à base d'**aliskirène et d'hydrochlorothiazide (Rasilez HCT®▼)**, chapitre 1.4.9.) est disponible depuis peu pour le traitement de l'hypertension artérielle. L'aliskirène est le premier représentant des inhibiteurs de la rénine [voir Folia de mai 2008]. L'ajout d'un diurétique thiazidique renforce l'effet antihypertenseur de l'aliskirène et diminue le risque d'hyperkaliémie. Les effets indésirables, interactions et précautions d'emploi de cette association sont ceux de

chaque substance. L'Agence européenne des médicaments a récemment attiré l'attention sur le fait que plusieurs cas d'angioedème ont été rapportés depuis la commercialisation de l'aliskirène [voir Folia d'août 2009].

- Le **romiplostim (Nplate®▼)**, chapitre 1.10.7.) est une protéine produite par génie génétique qui agit comme agoniste de la thrombopoïétine, une hormone stimulant la production de plaquettes. Il est proposé comme antihémorragique dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun idiopathique chronique réfractaire aux autres traitements (p. ex. corticostéroïdes, immunoglobulines). Il s'agit d'un médicament orphelin.

- La spécialité **Ulcogant®** (chapitre 2.1.3.) à base de **sucralfate**, qui était surtout utilisée en prévention de l'ulcère de stress chez les patients à risque en soins intensifs, est retirée du marché.

- La spécialité **Indocid®** (chapitre 5.2.3.) à base d'**indométacine** est retirée du marché, et il n'existe dès lors plus de spécialité à base d'indométacine à usage oral.

- Un nouveau **contraceptif séquentiel à base d'estradiol**, un estrogène naturel, **et de diénogest**, un dérivé de la nortestostérone (**QLaira®▼**, chapitre 7.3.6.1.4.) est disponible depuis décembre 2009. Une autre association à base d'estradiol et de diénogest était déjà disponible, à d'autres dosages, pour le traitement de substitution hormonale. L'association à visée contraceptive est administrée en 4 phases correspondant à des compositions différentes pendant 26 jours, suivies de 2 jours de comprimés placebo. Il n'est pas démontré que cette association à base d'un estrogène naturel ait un avantage par rapport aux autres contraceptifs oraux à base de l'éthinylestradiol synthétique. Les études disponibles n'ont pas montré de plus grande efficacité par rapport à l'association éthinylestradiol + lévonorgestrel. Les effets indésirables bénins et fréquents, tels que les nausées, les tensions mammaires, les

céphalées, sont globalement comparables aux autres estroprogestatifs, mais les données disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer le risque d'effets indésirables rares et graves tels que les complications thromboemboliques. Les contre-indications et précautions d'emploi sont les mêmes que pour les autres contraceptifs oraux. Par rapport à l'éthinylestradiol, l'estradiol subit un important effet de premier passage hépatique, et n'entraîne pas moins d'interactions pharmacodynamiques. Etant donné l'expérience limitée, l'absence de données solides sur l'efficacité et les effets indésirables et son coût plus élevé, l'association estradiol + diénogest n'est pas un contraceptif oral de premier choix. Un remboursement est prévu par l'INAMI (catégorie c5j).

- **L'acide 5-aminolévulinique (Gliolan®▼**, chapitre 13.3) est un agent de diagnostic utilisé pour la visualisation du tissu néoplasique lors du traitement chirurgical du gliome malin. Les principaux effets indésirables consistent en une hypotension, des nausées et des photodermatoses. Après l'administration du médicament par voie orale, l'exposition des yeux et de la peau à de fortes sources lumineuses doit être évitée pendant 24 heures. Il s'agit d'un médicament orphelin.

- Plusieurs études épidémiologiques font présumer que la prise régulière d'**acide acétylsalicylique diminue le risque de cancer colorectal**, notamment chez les personnes génétiquement prédisposées [voir Folia de mars 2001]. L'absence d'études randomisées contrôlées et le risque d'effets indésirables (notamment d'hémorragie gastro-intestinale) ne permettent toutefois pas à l'heure actuelle de recommander l'administration d'acide acétylsalicylique en prévention primaire du cancer colorectal. En ce qui concerne la **prévention secondaire du cancer colorectal**, une étude de cohorte prospective récente a évalué l'effet de la prise régulière d'acide acétylsalicylique chez des patients chez lesquels le diagnostic de cancer colorectal non métastasé avait été posé [JAMA 2009;302:649-59 avec un éditorial 688-9]. Les résultats après un suivi de 12 ans

montrent une diminution de la mortalité globale (39% versus 35%) et de la mortalité liée au cancer colorectal (19% versus 15%) dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique par rapport au groupe contrôle. Le *number needed to treat* (NNT) calculé est de 25, ce qui signifie que 25 patients devaient prendre de l'acide acétylsalicylique pendant 12 ans pour prévenir un décès supplémentaire. Cet effet de l'acide acétylsalicylique serait dû à son action inhibitrice sur la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), et le bénéfice a seulement été observé chez les patients atteints d'une tumeur colorectale avec surexpression de la COX-2. Les preuves provenant de cette étude et d'autres études d'observation ne sont pas suffisantes pour justifier l'administration d'acide acétylsalicylique en prévention secondaire du cancer colorectal.

AVERTISSEMENT DE LA FDA CONCERNANT LE RISQUE DE CANCER ET DE PSORIASIS AVEC LES INHIBITEURS DU TNF

Les inhibiteurs du TNF adalimumab (Humira®), étanercept (Enbrel®) et infliximab (Remicade®) sont utilisés entre autres dans la polyarthrite rhumatoïde résistante à d'autres médicaments antirhumatismaux, dans des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et dans le psoriasis. Le risque cancérigène des inhibiteurs du TNF a déjà été abordé dans les Folia d'août 2007. Le risque de lymphome et de tumeurs malignes est mentionné dans les notices de ces médicaments. La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a récemment attiré l'attention sur le risque de cancer chez les enfants et les adolescents, le risque de leucémie et le risque de psoriasis avec les inhibiteurs du TNF [via www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm].

Risque de cancer chez les enfants et les adolescents. Sur base d'une analyse des cas de cancer observés chez des enfants et des adolescents traités par un inhibiteur du TNF (48 cas dont environ la moitié de lymphomes), la FDA estime qu'il existe un risque accru de cancer avec ces médicaments. L'importance de ce risque est cependant difficile à évaluer, selon la FDA, étant donné la rareté relative de ces cancers, le nombre limité d'enfants et d'adolescents traités par un inhibiteur du TNF et le fait que d'autres médicaments immunosuppresseurs sont aussi souvent administrés à ces patients.

Risque de leucémie chez les enfants et les adultes. L'existence d'un lien de cause à effet avec la prise d'inhibiteurs du TNF est difficile à évaluer du fait que, indépendamment de tout traitement, les patients atteints d'arthrite rhumatoïde présenteraient déjà un risque accru de leucémie. La FDA a néanmoins décidé d'ajouter dans les notices des inhibiteurs du TNF que des cas de leucémie ont été rapportés. Actuellement, la leucémie ne figure pas dans les notices belges de ces médicaments.

Risque de psoriasis. Dans le même communiqué, la FDA souligne le risque de psoriasis chez des patients sans antécédents de psoriasis, traités par un inhibiteur du TNF pour une affection auto-immune ou rhumatismale. Dans la majorité des cas, une amélioration du psoriasis a été observée à l'arrêt du traitement par l'inhibiteur du TNF. Vu le nombre de cas rapportés (69) et la relation temporelle avec la prise d'inhibiteurs du TNF, la FDA estime qu'il est possible que ces médicaments augmentent le risque de psoriasis. Cet effet indésirable figure dans les notices belges de Enbrel® et Remicade® mais pas dans celle de Humira®.

Vu que l'évaluation des risques précités est basée sur des rapports de cas, il est impossible de prouver un lien de causalité. Ces données doivent cependant être prises en compte lorsqu'on envisage de prescrire un inhibiteur du TNF.

