

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Octobre 2012
Volume 39
Numéro 9

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

> **p. 73**

Informations récentes septembre 2012

> **p. 75**

Remboursement du paracétamol dans les douleurs chroniques

> **p. 77**

Inhibiteurs de la 5 α -réductase et risque de cancer de la prostate

> **p. 79**

Bon à savoir: L'Agence Européenne des Médicaments supprime l'ostéoporose comme indication de la calcitonine

> **p. 80**

Pharmacovigilance: réactions graves d'hypersensibilité avec le fébuxostat

> **p. 81**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Les publications de cette dernière année confirment qu'il reste important de restreindre l'usage des antibiotiques en cas d'infections aiguës des voies respiratoires en première ligne. D'une part, les antibiotiques n'ont un effet positif avéré sur l'issue (*outcome*) que dans quelques cas limités. D'autre part, ils provoquent régulièrement des effets indésirables et contribuent au développement de résistances. Si l'on opte néanmoins pour une antibiothérapie, une attention particulière doit être apportée au choix de l'antibiotique ainsi qu'à la posologie. La nouvelle édition du guide de BAPCOC sur les antibiotiques, qui sera bientôt disponible, peut certainement être utile.

Le paracétamol constitue dans de nombreux cas le premier choix pour traiter la douleur. Lorsque le paracétamol est utilisé dans les douleurs chroniques, la charge financière pour le patient peut être considérablement réduite grâce à certaines modalités de remboursement. La réglementation est cependant complexe, et le présent numéro des Folia vous expose quelles sont ces possibilités de remboursement.

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 Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
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, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (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 changements d'adresse postale se font automatiquement par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects techniques concernant le site Web et les versions électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, P. De Paep (Université Gent), N. Fierens, F. Froyman, L. Hamtiaux, 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).

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)

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 Comité 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.

USAGE RATIONNEL DES ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS AIGÜES DES VOIES RESPIRATOIRES EN PREMIÈRE LIGNE

Comme chaque année dans ce numéro d'octobre des Folia, l'attention est attirée sur l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en se basant sur quelques publications récentes. Le «Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire» (mise à jour 2012, bientôt disponible via www.health.belgium.be/antibiotics) publié par la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC) a également été consulté. Cette mise à jour du guide de BAPCOC ainsi que les publications récentes ne modifient pas les recommandations de base publiées jusqu'ici dans les Folia et dans le Répertoire Commenté des Médicaments. Il nous paraît néanmoins utile d'insister une fois encore sur l'importance, afin de contrecarrer le développement de résistances, de restreindre autant que possible l'usage des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. L'attention se porte surtout sur le pneumocoque, la bactérie la plus fréquente dans les infections respiratoires extrahospitalières pour laquelle une antibiothérapie est indiquée. En effet, malgré le succès initial des campagnes de sensibilisation, le pourcentage de pneumocoques avec une diminution de la sensibilité à la pénicilline qui avait d'abord diminué de 15,1% en 2002 à 7,4% en 2009, a de nouveau augmenté. Selon le laboratoire de référence national pour les infections invasives à pneumocoques, un taux de résistance du pneumocoque à la pénicilline de 11,7% a été rapporté en Belgique pour l'année 2011. Il s'agissait de 9,8% avec une résistance intermédiaire et de seulement

1,9% avec une résistance complète, ce qui signifie que des doses élevées d'amoxicilline restent presque toujours efficaces. Par ailleurs, il existe de plus en plus de données indiquant des effets indésirables parfois graves avec les antibiotiques; avec les quinolones, il s'agit entre autres d'hépatotoxicité, d'éruptions cutanées, de tendinites et ruptures tendineuses, d'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, d'insuffisance cardiaque, et de troubles du système nerveux central surtout chez les personnes âgées. Pour ces raisons et pour limiter l'apparition de résistances, les quinolones n'ont qu'une place très limitée dans la prise en charge des infections aiguës des voies respiratoires, en particulier dans la rhinosinusite aiguë et la pneumonie acquise en communauté.

Cet article discute aussi des données récentes concernant la place de l'Echinacea et du zinc dans le refroidissement banal.

Rhinosinusite aiguë

Une étude randomisée récente (réalisée aux Etats-Unis, avec l'amoxicilline 1,5 g p.j. pendant 10 jours) confirme une fois encore que les antibiotiques ne sont pas utiles dans la prise en charge de la rhinosinusite aiguë non compliquée [JAMA 2012;307:685-92]. Dans cette étude ayant inclus 166 patients adultes atteints d'une rhinosinusite aiguë sans complications (diagnostiquée sur base de critères cliniques), il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe traité par antibiotique et le groupe placebo en ce qui concerne l'amélioration des symptômes au jour 3 et au jour 10. Bien qu'une amélioration

plus rapide des symptômes ait été observée chez un plus grand nombre de patients au jour 7 (74% sous antibiotique versus 56% sous placebo), ce bénéfice paraît toutefois trop faible pour avoir un impact clinique significatif. Il n'y a pas eu non plus de différence statistiquement significative en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, en particulier le risque de récidives à court terme.

Lorsqu'une antibiothérapie s'avère nécessaire, par ex. en cas de rhinosinusite sévère (douleur importante, fièvre, état général fort altéré, rougeur et gonflement du visage, symptômes visuels, orbitaux, méningés ou cérébraux), l'antibiotique de premier choix reste, selon les recommandations 2012 de BAPCOC:

- Amoxicilline: adulte: 3 g p.j. en 3 prises pendant 5-7 jours; enfant: 75-100 mg/kg par jour en 3 à 4 prises pendant 5-7 jours.
- Céfuroxime axétil: en cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée: adulte: 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 5-7 jours; enfant: 30-50 mg/kg par jour en 3 prises pendant 5-7 jours.
- Moxifloxacine: pour éviter l'apparition ultérieure de résistances, utiliser uniquement en cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée chez l'adulte: 400 mg p.j. pendant 5-7 jours. Chez l'enfant, une hospitalisation avec traitement intraveineux est préférable dans ce cas, surtout si l'état général fort altéré.

Pneumonie acquise en communauté

Il est clairement établi que la pneumonie acquise en communauté doit être traitée par des antibiotiques. Les recommandations 2012 de BAPCOC rappellent qu'un traitement ambulatoire n'est envisageable

qu'en absence d'un tableau clinique sévère et d'un risque léthal élevé. En cas de signes cliniques sévères (tels que fréquence respiratoire > 30/min, pression artérielle < 90/60 mmHg, température > 40° C ou < 35°C, modification de l'état de conscience, cyanose, pulsations > 125/min.), une hospitalisation doit être envisagée, d'autant plus en présence de circonstances aggravantes (p. ex. âge > 65 ans) ou de comorbidité.

Lorsque l'antibiothérapie est instaurée en pratique ambulatoire, le choix de l'antibiotique est empirique et doit tenir compte de la présence ou non d'une comorbidité. Selon BAPCOC, on entend par comorbidité: bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), diabète, maladie rénale, maladie hépatique, maladie neurologique, insuffisance cardiaque, cancer. [N.d.l.r. un âge supérieur à 60 ans sans comorbidité n'est pas considéré par BAPCOC comme un facteur de risque]. L'antibiotique de premier choix chez l'adulte selon les recommandations 2012 de BAPCOC est le suivant.

- En absence de comorbidité: amoxicilline 3 g par jour en 3 prises pendant 7 jours.
- En présence de comorbidité: amoxicilline + acide clavulanique 3 x 875/125 mg par jour pendant 7 jours (en respectant bien les intervalles entre les doses), ou 2 x 2 g (2 comprimés Retard à 1g amoxicilline/62,5 mg acide clavulanique) pendant 7 jours
- En cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée: céfuroxime axétil 1,5 g p.j. en 3 prises pendant 7 jours.
- Uniquement en cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée, et ce pour éviter l'apparition ultérieure de résistances:

moxifloxacine 400 mg p.j. pendant 7 jours.

- En cas d'échec thérapeutique après 48 heures de traitement par un antibiotique β lactame, et pour autant que la situation clinique permette un maintien au domicile, ajouter un néomacrolide (azithromycine 500 mg p.j. en 1 prise pendant 3 jours, ou clarithromycine 1 g p.j. en 2 prises ou en 1 prise pour comprimés à libération prolongée pendant 7 jours, ou roxithromycine 300 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours) et réévaluer après 48 heures. En absence d'amélioration après 48 heures, une hospitalisation s'impose.

Refroidissement banal

La place de l'Echinacea et du zinc dans le refroidissement banal a déjà été discutée dans les Folia d'octobre 2011. Il y était mentionné que l'efficacité et l'innocuité de l'Echinacea ne sont pas suffisamment démontrées, et que, selon une revue *Cochrane*, le zinc semblait diminuer la durée et la sévérité des symptômes, mais aucune conclusion ne pouvait être tirée vu l'hétérogénéité des études.

- En ce qui concerne l'Echinacea, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory*

Agency (MHRA) au Royaume-Uni a publié récemment un avertissement visant à ne pas utiliser l'Echinacea chez les enfants de moins de 12 ans étant donné l'absence de preuves d'efficacité et le risque de réactions allergiques parfois graves (éruption cutanée, syndrome de Stevens Johnson, angioedème, bronchospasme, choc anaphylactique) surtout chez les patients atopiques [via www.mhra.gov.uk ; communiqué du 20.08.12].

- En ce qui concerne le zinc, les résultats d'une méta-analyse récente [*CMAJ* 2012;184: E551-61 (doi:10.1503/cmaj.111990)] montrent un effet favorable de l'administration de zinc par voie orale sur la durée des symptômes du refroidissement banal chez l'adulte (-1,65 jours; intervalle de confiance à 95% -2,50 à -0,81), mais pas chez l'enfant. La dose de zinc et sa formulation étaient toutefois différentes selon les études. Les patients traités par le zinc avaient un risque accru d'effets indésirables tels que nausées et mauvais goût. D'autres études s'avèrent nécessaires, entre autres pour évaluer si l'effet est dépendant de la dose. Pour le moment, il n'existe toujours pas de preuves suffisantes pour recommander la prise de zinc dans le traitement du refroidissement banal.

Informations récentes septembre 2012

Pour les « Informations Récentes » d'octobre 2012, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de novembre 2012.

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- La **linagliptine** (**Trajenta**®▼; chapitre 5.1.6.2.) est un inhibiteur de la DPP-4 (syn. gliptine) tout comme la saxagliptine,

la sitagliptine et la vildagliptine. La linagliptine est proposée dans le diabète de type 2 en monothérapie en cas de

contre-indication de la metformine, ou en association à la metformine (avec ou sans sulfamidé hypoglycémiant) en cas de contrôle glycémique insuffisant avec ces médicaments. La linagliptine semble avoir une efficacité et un profil d'effets indésirables comparables à ceux des autres gliptines, mais on ne dispose pas d'études comparatives. Contrairement aux autres gliptines, la linagliptine n'est que faiblement éliminée par voie rénale et ne nécessite pas d'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale. La linagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et un inhibiteur du CYP3A4 avec possibilité d'interactions [voir tableau dans l'Introduction du Répertoire]. Comme pour les autres gliptines, on ne dispose pas de données sur son innocuité à long terme, ni sur la prévention des complications du diabète. La linagliptine est remboursée sous certaines conditions par l'INAMI (catégorie a, chapitre IV, avec contrôle *a priori*).

- La **bilastine** (**Bellozal**®▼; chapitre 12.4.1.) est un antihistaminique H₁ dit non sédatif proposé par voie orale dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique et de l'urticaire. Son efficacité et son profil d'effets indésirables semblent comparables à ceux des autres antihistaminiques non sédatifs. Un allongement de l'intervalle QT n'a pas été décrit avec la bilastine mais ne peut être exclu. La bilastine est un substrat de la glycoprotéine P avec possibilité d'interactions.

- Le **trafluprost** (**Safutan**®▼; chapitre 16.5.4.) est un analogue des prostaglandines proposé dans le traitement local du glaucome

à angle ouvert. Ses effets indésirables sont comparables à ceux des autres analogues des prostaglandines.

- Le **rivaroxaban** (**Xarelto**®▼; chapitre 2.1.2.3.) qui était déjà disponible en comprimés à 10 mg pour la prévention primaire de la thrombose veineuse profonde en chirurgie orthopédique, est maintenant également disponible en comprimés à 15 mg et 20 mg pour la prévention thromboembolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et pour le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde. Ces deux nouveaux dosages sont remboursés (catégorie b, chapitre IV, avec contrôle *a priori*) dans le cadre de la fibrillation auriculaire. La place des nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire a été discutée dans les Folia de mars 2012.

- L'**indométacine** sous forme **intra-veineuse** (**Indocid I.V.**®; chapitre 1.13.3.) qui était utilisée pour fermer un canal artériel persistant est retirée du marché.

- L'**alemtuzumab** (**Mabcampath**®; chapitre 13.6.), un anticorps monoclonal qui était utilisé dans certaines leucémies lymphoïdes chroniques, est retiré du marché. Un programme approprié d'accès à ce médicament sera mis en place pour les patients chez lesquels la poursuite du traitement est indispensable. Pour plus de détails, nous renvoyons au communiqué de l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) via www.fagg-afmps.be/fr/news (communiqué du 27/08/12).

REMBOURSEMENT DU PARACÉTAMOL DANS LES DOULEURS CHRONIQUES

Dans le traitement de la douleur, le paracétamol constitue dans de nombreux cas le médicament de premier choix. Les autorités ont pris quelques mesures afin de réduire la charge financière pour le patient souffrant de douleurs chroniques. Vous trouverez dans le présent article plus d'informations sur les **trois différentes modalités de remboursement** du paracétamol chez les patients souffrant de douleurs chroniques, et sur leur impact financier (résumé dans le tableau 1).

- Il existe depuis longtemps une mesure de remboursement des *préparations magistrales* à base de paracétamol (mais aussi à base d'acide acétylsalicylique, de caféine et de codéine en préparation monocomposée ou en association, voir note¹ en fin de document) dans le traitement des douleurs chroniques. A cet effet, le médecin traitant doit rédiger un rapport motivé qui confirme le diagnostic de la maladie à l'origine des douleurs chroniques; ce rapport doit ensuite être introduit auprès du médecin-conseil de l'organisme-assureur. Celui-ci peut alors délivrer une autorisation pour une période de 12 mois maximum, à prolonger par périodes de 12 mois maximum).

- Depuis le 1^{er} juillet 2007, dans le cadre des directives visant à soutenir les *malades chroniques*, une mesure de remboursement a été prise pour *certaines spécialités non remboursables* à base de paracétamol ou à base de l'association 'paracétamol + codéine' pour *certaines patients atteints de douleurs chroniques persistantes* [voir Folia d'août 2007]. Cette mesure ne concerne que certains conditionnements de forme solide à usage oral. Ils sont désignés sur le site Web du CBIP par la mention « Chr ». *L'intervention s'élève à 20 % du prix public*. Pour pouvoir bénéficier de cette intervention, le patient doit

présenter des douleurs depuis *plus de 3 mois*, malgré un traitement curatif optimal, et ce dans le cadre de maladies chroniques telles que mentionnées dans la note² en fin de document. La demande d'intervention (notification) doit être introduite auprès du médecin-conseil de l'organisme-assureur au moyen du formulaire mentionné dans l'annexe 4 de l'AR du 3 juin 2007, paru dans le Moniteur belge du 22 juin 2007. Ce formulaire peut être téléchargé à partir de notre site Web www.cbip.be (cliquer sur « Chr » puis sur « Notification »). Un rapport médical attestant la douleur chronique doit être tenu à disposition du médecin-conseil. Le médecin-conseil attribue au bénéficiaire une autorisation de 12 mois maximum, pouvant être prolongée par de nouvelles périodes de 12 mois maximum.

- Depuis l'an dernier, il existe une mesure de remboursement en *catégorie Bf selon le chapitre IV pour certaines spécialités* à base de paracétamol. Elles sont indiquées sur le site Web du CBIP par le symbole « b! ». La spécialité est remboursée lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un traitement de douleurs chroniques (douleurs qui persistent, après un traitement curatif optimal, *pendant au moins six mois*, ou qui persistent après le traitement curatif d'un syndrome de *douleur chronique maligne*) provoquées par une maladie chronique (voir note² en fin de document). L'autorisation de remboursement est délivrée par le médecin-conseil sur base d'un formulaire de demande spécifique (chapitre IV § 5460000). Ce formulaire peut être téléchargé à partir de notre site Web www.cbip.be (cliquer sur « b! » puis sur « formulaire de demande » en haut à gauche de la page). Dans ce formulaire de demande spécifique, on certifie que le patient est atteint de douleurs chroniques

telles que décrites précédemment. Un rapport médical attestant la douleur chronique doit être tenu à disposition du médecin-conseil. La dose quotidienne remboursable s'élève à 3 grammes maximum. Le médecin-conseil attribue au bénéficiaire une autorisation pour une période de 12 mois maximum, à prolonger par de nouvelles périodes de 60 mois maximum.

Le prix à payer par le patient chez le pharmacien pour une même quantité de

paracétamol peut varier considérablement selon le système de remboursement. Le tableau 2 ci-dessous mentionne, pour un exemple donné, le prix selon chacun des trois systèmes; dans notre exemple, le système de remboursement le plus avantageux pour le patient est celui de la catégorie « Bf chapitre IV ». Pour toutes les mesures précitées, le montant qui reste à payer par le patient lui-même entre en ligne de compte pour le maximum à facturer.

Tableau 1: Remboursement du paracétamol: conditions spécifiques des différentes modalités

	Conditions	Formulaire de demande	Durée maximale lors de la 1 ^{re} demande	Durée maximale par prolongement
Magistral	Douleurs chroniques Eventuellement en association ¹	Diagnostic de la maladie	12 mois	12 mois
Malades chroniques	Douleurs chroniques ² > 3 mois Eventuellement en association à la codéine	Notification de "douleurs chroniques"	12 mois	12 mois
Bf chapitre IV	Douleurs chroniques ² > 6 mois Max. 3 g par jour	Formulaire de demande spécifique § 5460000	12 mois	60 mois

Tableau 2: Remboursement du paracétamol: tickets modérateurs pour un exemple donné, selon les différentes modalités

	Exemple	Ticket modérateur classique	Ticket modérateur OMNIO ³	Ticket modérateur classique par unité	Ticket modérateur OMNIO ³ par unité
Magistral	1 g, 60 gel.	€ 6,90	€ 1,86	€ 0,115	€ 0,031
Malades chroniques	Paracétamol Teva 1g, 60 compr.	€ 8,52	€ 8,52	€ 0,142	€ 0,142
Bf chapitre IV	Paracétamol Teva 1g, 120 compr.	€ 3,05	€ 1,83	€ 0,0254	€ 0,0152

¹ Peut être associé à l'acide acétylsalicylique, la caféine et la codéine

² Douleur liée au cancer; douleur chronique liée à l'arthrose/arthritis; douleur neurogène d'origine centrale ou périphérique (y compris la sclérose en plaques); douleur vasculaire périphérique; douleur postchirurgicale (y compris douleur fantôme); fibromyalgie

³ Pour plus d'informations sur le statut OMNIO, voir www.riziv.fgov.be/citizen/fr/medical-cost/index.htm

INHIBITEURS DE LA 5 α -RÉDUCTASE ET RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE

Les résultats de deux larges études randomisées contrôlées ne plaident pas en faveur d'un effet favorable des inhibiteurs de la 5 α -réductase (finastéride, dutastéride) en prévention du cancer de la prostate. Bien que les résultats révèlent une diminution d'environ 25% de l'incidence globale des cancers de la prostate chez les patients traités par un inhibiteur de la 5 α -réductase, ce faible bénéfice est contrebalancé par une légère augmentation de l'incidence des cancers de la prostate de haut grade. Chez les patients traités au long cours par des inhibiteurs de la 5 α -réductase en raison d'une hypertrophie bénigne de la prostate, il convient de prendre en compte ce risque et d'être attentif à toute élévation du taux de PSA.

Le finastéride et le dutastéride, deux inhibiteurs de la 5 α -réductase, sont enregistrés pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Le rôle des androgènes dans le développement du cancer de la prostate est bien établi, et il a été suggéré que l'inhibition de la 5 α -réductase, l'enzyme responsable de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone, pourrait réduire le taux d'androgènes dans la prostate et diminuer ainsi le risque de cancer de la prostate.

Deux larges études randomisées contrôlées par placebo ont évalué l'effet d'un traitement par un inhibiteur de la 5 α -réductase en prévention du cancer de la prostate chez des patients ayant un risque élevé de développer un cancer de la prostate (âge > 50 ans, taux élevé d'antigène prostatique spécifique (PSA)) mais chez qui un diagnostic de cancer de la prostate n'a pas été établi. La première étude (REDUCE) a évalué le dutastéride pendant 4 ans [*N Engl J Med* 2010; 362:1192-202 (doi:10.1056/NEJMoa0908127)] et la deuxième étude (PCPT) a évalué le finastéride pendant 7 ans [*N Engl J Med* 2003; 349:215-24 (doi:10.1056/NEJMoa030660)]. Les résultats de ces deux études ont révélé une diminution statistiquement significative

d'environ 25% de l'incidence globale des cancers de la prostate chez les patients traités par un inhibiteur de la 5 α -réductase, mais ce faible bénéfice était contrebalancé par une légère augmentation statistiquement significative de l'incidence des cancers de la prostate de haut grade (Gleason score \geq 7) diagnostiqués par échographie et biopsie. Il n'y avait pas de données quant à l'effet du dutastéride et du finastéride sur l'incidence du cancer métastatique de la prostate, ni sur la morbidité et la mortalité liées au cancer de la prostate. Ces résultats ne plaident donc pas en faveur d'un effet favorable des inhibiteurs de la 5 α -réductase sur le risque de cancer de la prostate en général. La prévention du cancer de la prostate ne figure d'ailleurs pas comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique) des spécialités à base de finastéride et de dutastéride.

Comme le soulignent les auteurs d'un commentaire [*N Engl J Med* 2011; 365: 97-9 (doi: 10.1056/NEJMp1106783)] se rapportant à ces deux études, ces données illustrent bien le fait que, malgré des résultats à première vue encourageants, une analyse critique s'impose pour évaluer l'efficacité des médicaments, certainement

lorsqu'il s'agit de médicaments utilisés à titre préventif.

En ce qui concerne la possibilité d'un risque accru de cancer de la prostate de haut grade chez les patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate traités au long cours par des inhibiteurs de la 5 α -réductase (dutastéride, finastéride), la *Food and Drug Association* (FDA) aux Etats-Unis a émis un avertissement en septembre 2011, suite à ces deux études, [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm]. Il y est entre autres recommandé d'exclure un cancer de la prostate avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur de la 5 α -réductase en raison

d'une hypertrophie bénigne de la prostate, et d'être attentif à toute élévation du taux de PSA pendant le traitement. Etant donné que les inhibiteurs de la 5 α -réductase entraînent une diminution du taux de PSA, toute élévation de ce taux (même s'il reste dans les valeurs normales) peut être un signal de cancer de la prostate et doit être investiguée.

Note

Le finastéride est également utilisé *off-label* dans le traitement de l'alopecie androgénique, mais vu ses effets indésirables, on peut s'interroger au sujet de sa balance bénéfices-risques dans cette indication [voir Folia d'avril 2009].

Bon à savoir

L' AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS SUPPRIME L'OSTÉOPOROSE COMME INDICATION DE LA CALCITONINE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 10/08/12]

L'Agence Européenne des Médicaments (*European Medicines Agency* ou *EMA*) a décidé de ne plus autoriser l'emploi de la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose. Le spray nasal à base de calcitonine (Miacalcic® spray nasal) disparaîtra par conséquent du marché. Cette décision fait suite à la parution de nouvelles preuves d'un risque accru de cancer, bien que faible, lors de l'emploi prolongé de calcitonine. La place de la calcitonine dans la prise en charge de l'ostéoporose était en tout cas déjà très limitée: voir aussi Répertoire Commenté

des Médicaments, Folia de juillet 2007 et Fiche de Transparence "Médicaments dans l'ostéoporose".

Pour les autres indications (p.ex. maladie de Paget) des spécialités à base de calcitonine (Miacalcic® amp. et amp. inj., Steocalcin® amp. inj.), l'EMA recommande de limiter autant que possible la durée du traitement. Pour plus de détails, voir www.ema.europa.eu (cliquer sur "News & events", communiqué du 20/07/12).

RÉACTIONS GRAVES D'HYPERSENSIBILITÉ AVEC LE FÉBUXOSTAT

Depuis sa commercialisation, de graves réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le fébuxostat (Adenuric®) (entre autres syndrome de Stevens-Johnson, choc anaphylactique). Un certain nombre de patients avaient des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique), le fébuxostat (Adenuric®) est utilisé chez l'adulte dans le « traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) » [voir aussi les Folia de février 2012]. En Belgique, le fébuxostat peut être remboursé en cas d'intolérance sévère (syndrome de Stevens-Johnson ou éruption maculopapulaire p.ex.) ou de contre-indication à l'allopurinol.

Ce médicament est disponible en Belgique depuis janvier 2012, dans certains autres pays de l'Union européenne depuis 2009. Après commercialisation, des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées avec le fébuxostat, incluant des syndromes de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques; l'incidence est estimée entre 1/1.000 et 1/10.000. Dans certains de ces cas, des symptômes systémiques tels qu'une thrombocytopénie et une néphrite interstitielle étaient également présents. Chez la plupart des patients, la réaction est survenue dans le premier mois suivant l'instauration du traitement. Un certain nombre des patients ayant développé une réaction grave d'hypersensibilité avec le fébuxostat, avaient déjà une fonction rénale diminuée et/ou des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Diverses réactions d'hypersensibilité ont aussi été décrites avec l'allopurinol, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell et le syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) [voir "Effets indésirables" dans l'Introduction du Répertoire et les Folia d'octobre 2009].

Selon les critères de remboursement, le fébuxostat peut être envisagé comme deuxième choix en cas de goutte, à savoir lorsque l'allopurinol n'est pas supporté ou est contre-indiqué. L'expérience avec le fébuxostat chez de tels patients est cependant limitée, et les patients présentant une intolérance sévère à l'allopurinol étaient exclus des études comparatives entre le fébuxostat et l'allopurinol. Le fébuxostat ne peut pas être considéré simplement comme une alternative sûre à l'allopurinol chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. En cas d'apparition de symptômes de réactions d'hypersensibilité, le traitement au fébuxostat doit être interrompu immédiatement et ne peut plus être réinstauré.

[*Drug Safety Update* 2012;5:A3; site Web de l'EMA www.ema.europa.eu, terme de recherche "Adenuric" dans *Search for medicines*; *Drug Ther Bull* 2010;48:78-82 (doi: 10.1136/dtb.201002.0017); *J Rheumatol* 2011;38:1957-9 (doi:10.3899/jrheum.110092)]

