

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Novembre 2013
Volume 40
Numéro 10

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

Bon à savoir : « Entretien d'accompagnement de Nouvelle Médication »: un service remboursable offert par les pharmaciens

> **p. 83**

En bref: prescription et délivrance de la thalidomide

> **p. 84**

Bon à savoir

- Vaccination contre la grippe chez les femmes enceintes
> **p. 85**
 - Mention "tiers payant applicable" sur les prescriptions de vaccins contre la grippe
> **p. 86**
 - Nouvelle modalité de remboursement pour la plupart des contraceptifs chez les femmes de moins de 21 ans
> **p. 87**
-

Informations récentes octobre 2013: axitinib, bazédoxifène, dapoxétine, mirabégron, glycopyrronium, triamterène, androstanolone, dépaléthrine

> **p. 88**

Bon à savoir: les inhibiteurs de la DPP-4 dans le diabète ne diminuent pas le risque d'évènements cardiovasculaires, mais ne les augmentent pas non plus

> **p. 90**

Pharmacovigilance: méfloquine et effets indésirables vestibulaires

> **p. 91**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Pour la première fois, le pharmacien a la possibilité de se voir rémunéré pour des entretiens d'accompagnement de patients. Il s'agit de l'accompagnement de patients asthmatiques qui sont traités pour la première fois par un corticostéroïde inhalé. Cette nouvelle mesure rappelle la nécessité de divulguer une information adéquate et claire, également par le pharmacien, sur l'usage correct de médicaments dont l'usage n'est pas aisé. Adopter une bonne technique d'inhalation n'est pas évident, surtout vu la diversité des formes (poudre, aérosol doseur, suspension pour nébuliseur) et des dispositifs d'inhalation. Ce serait également une bonne chose si cette mesure pouvait donner lieu à plus de concertation entre le médecin, le pharmacien et le patient.

Ces dernières années, la position concernant la vaccination des femmes enceintes a fondamentalement changé. C'est particulièrement le cas pour le vaccin contre la grippe. Il n'est cependant pas facile de discerner clairement sur quelles données repose cette recommandation de vaccination systématique contre la grippe. Le présent numéro des Folia s'efforce de présenter les informations disponibles à ce sujet, et sur base desquelles la rédaction formule une conclusion.

Le présent numéro apporte également des informations sur les modifications administratives concernant le remboursement par l'assurance maladie des contraceptifs chez les femmes de moins de 21 ans. Une réglementation temporaire existait déjà depuis quelques années pour les femmes de moins de 21 ans, mais celle-ci n'est désormais plus d'application et est remplacée par une nouvelle réglementation.

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

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
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 (à propos des changements
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 (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 (Université Gent), D. Boudry, A. Crepel, P. De
Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Univer-
siteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits
de Santé), 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 Pharmacotherapeutique (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
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

“ENTRETIEN D’ACCOMPAGNEMENT DE NOUVELLE MÉDICATION” : UN SERVICE REMBOURSABLE OFFERT PAR LES PHARMACIENS

[Déjà paru dans la rubrique “Bon à savoir” sur notre site Web le 01/10/13]

Depuis le 1^{er} octobre 2013, les pharmaciens peuvent pour la première fois proposer des entretiens d’accompagnement aux patients atteints d’une maladie chronique.

Dans un premier temps, l’«Entretien d’accompagnement de Nouvelle Médication» est réservé aux patients asthmatiques qui sont traités pour la première fois par un corticostéroïde inhalé (p.ex. au moyen d’un aérosol doseur). Pour la première fois en Belgique, les pharmaciens vont percevoir des honoraires non liés à la délivrance d’un médicament, mais aux soins pharmaceutiques pour le patient.

Le choix de l’asthme ne s’est pas fait par hasard. Comme dans de nombreuses pathologies chroniques, l’observance du traitement en cas d’asthme est souvent problématique. De plus, les effets favorables des corticostéroïdes inhalés ne se font généralement ressentir qu’après une à deux semaines, de sorte que le patient interrompt parfois précocement le traitement d’entretien. Une mauvaise technique d’inhalation peut également être responsable d’un effet sous-optimal du médicament. Un accompagnement personnalisé est nécessaire pour apprendre la technique d’inhalation, et une réévaluation régulière est souhaitable, certainement chez les personnes âgées et les enfants. Le médecin et le pharmacien doivent attirer l’attention du patient sur l’importance d’un usage correct et d’une bonne observance du traitement. Le pharmacien est bien placé pour accompagner le patient dans cette démarche. L’«Entretien d’accompagnement de Nouvelle Médication» peut aussi être à l’origine de concertations médico-pharmaceutiques: bien

que le pharmacien ne soit pas formellement obligé d’informer le médecin, il est souhaitable qu’il informe aussi le médecin de problèmes éventuels et qu’il lui renvoie le patient si nécessaire.

En pratique

L’«Entretien d’accompagnement de Nouvelle Médication» peut être prescrit par le médecin (p.ex. en mentionnant «ENM» sur la prescription du corticostéroïde inhalé), ou peut être proposé par le pharmacien ou par le patient lui-même. Le patient doit marquer son accord par écrit. Le service comporte deux entretiens d’accompagnement remboursables sur rendez-vous dans la même pharmacie: un premier entretien d’information dès que possible après le début du traitement et un deuxième entretien de suivi, de préférence après 3 à 6 semaines. L’entretien se déroule suivant un protocole. Le pharmacien rédige pour chaque entretien d’accompagnement un compte-rendu en deux exemplaires. Un exemplaire est remis au patient, l’autre est conservé dans le dossier pharmaceutique. Le pharmacien y indique, le cas échéant, s’il conseille au patient de consulter un médecin et pour quelle raison. L’entretien ENM est gratuit pour le patient; le pharmacien perçoit de l’INAMI un honoraire de 20 euros.

Contenu détaillé du protocole ENM

1. Premier entretien d’information
 - Le pharmacien rassemble l’historique du traitement antiasthmatique ainsi que d’autres informations sur le patient en rapport avec la maladie.

- Un Test de Contrôle de l'Asthme (TCA) est effectué pour évaluer le degré du contrôle de l'asthme. Ce test repose sur 5 questions permettant de calculer avec le patient quel est le degré de contrôle de l'asthme.
 - Des informations adaptées au patient sont données en ce qui concerne le mécanisme d'action du médicament, sa place dans la prise en charge thérapeutique et son usage correct. Les mesures à prendre en cas d'oubli d'une dose ou en cas de crise sont discutées.
 - La technique d'inhalation et l'entretien de l'appareil sont expliqués et font l'objet d'un entraînement.
 - L'importance de l'observance du traitement est soulignée.
 - L'attention est attirée sur les symptômes d'alarme qui nécessitent de consulter le médecin.
2. Entretien de suivi
- Les points importants relevés lors du premier entretien sont discutés.
 - Un second Test de Contrôle de l'Asthme (TCA) est effectué et le résultat est com-

paré à celui du premier entretien.

- Un test validé évaluant l'observance du traitement (*Medication Adherence Report Scale*, MARS) est effectué. En cas de mauvaise observance du traitement, les causes sont identifiées et des solutions possibles sont discutées.
- L'usage correct du médicament est rappelé et la technique d'inhalation du patient est évaluée.
- Les effets indésirables potentiels sont recherchés.
- Les mesures non médicamenteuses sont discutées.
- L'attention est attirée sur des symptômes d'alarme qui nécessitent de consulter le médecin.

Note

Les références, notamment la brochure de l'APB "Bonnes pratiques en officine. Asthme et BPCO" et le lien renvoyant aux informations de l'INAMI, peuvent être consultées dans l'article sur notre site Web.

En bref

- La procédure de **prescription et de délivrance de la thalidomide**, telle que décrite dans les Folia de juin 2005, a été modifiée. La thalidomide est désormais autorisée comme médicament sous la dénomination "Thalidomide Celgene®". Ce médicament est mis à disposition par l'intermédiaire d'un système de distribution contrôlée sous la responsabilité du titulaire de l'autorisation (Celgene). La distribution de la thalidomide est soumise à certaines conditions, entre autres en raison du caractère tératogène de la thalidomide.

Les médecins souhaitant prescrire la thalidomide doivent prendre contact à cette fin avec le titulaire de l'autorisation [Celgene, Parc de l'Alliance – Bâtiment A, Boulevard de France 9, 1420 Braine l'Alleud, tél. 02.793.48.21 ou 02.793.48.11, fax 02.793.49.26, e-mail: drugsafety-belux@celgene.com]. L'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps) veille à ce que le système de distribution et le programme de gestion des risques soient bien appliqués.

VACCINATION CONTRE LA GRIPPE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

[Déjà paru dans la rubrique “Bon à savoir” sur notre site Web le 08/10/13]

Dans les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé concernant la vaccination contre la grippe, les femmes enceintes qui en sont au deuxième ou troisième trimestre de grossesse au moment de la saison grippale, sont mentionnées depuis plusieurs années comme étant l'un des groupes-cibles prioritaires de la vaccination contre la grippe¹. Cette année, la campagne de vaccination contre la grippe de l'Agence flamande Soins et Santé accorde une attention particulière à la vaccination des femmes enceintes².

Le présent article apporte quelques éclaircissements à propos des données appuyant la vaccination contre la grippe chez les femmes enceintes. Ces éléments peuvent s'avérer utiles lors de la concertation avec la femme enceinte pour décider si l'on procède à la vaccination ou non.

La grossesse, un facteur de risque de complications graves de la grippe ?

– La plupart des données concernant le risque dû à la grossesse de développer des complications graves de la grippe, ont été collectées lors de la **pandémie par le virus de l'influenza H1N1** (saison 2009-2010). Une méta-analyse a récemment été publiée à ce sujet³. Les études menées lors de cette pandémie révèlent que la grossesse était un facteur de risque d'hospitalisation mais pas de pneumonie, ni de décès ou d'hospitalisation en soins intensifs.

– On ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer si la grossesse est un facteur de risque de complications grippales en cas de **grippe saisonnière, non pandémique**. L'étude à ce sujet qui était incluse dans la méta-analyse³ n'a pas montré de relation entre la grippe en période de grossesse et le décès.

Utilité de la vaccination en période de grossesse

Utilité pour la femme enceinte

Les vaccins contre la grippe actuels confèrent généralement chez l'adulte une protection partielle, mais cet effet est modeste et incomplet. C'est particulièrement le cas durant les saisons où la composition vaccinale n'est pas en parfaite adéquation avec les virus grippaux circulants: voir à ce sujet la discussion dans les Folia de juillet-août 2013. Nous n'avons pas trouvé d'arguments pour supposer que l'effet protecteur de la vaccination chez les femmes enceintes soit différent de celui observé dans la population générale.

Utilité pour l'enfant

Un certain nombre d'études – menées aussi bien durant la pandémie par le virus de l'influenza H1N1 que durant les saisons de grippe non pandémique – suggèrent que la vaccination des femmes enceintes offre une protection contre la prématurité et la mor-

1 Avis du Conseil Supérieur de la Santé “Vaccination contre la grippe saisonnière – Saison hivernale 2013-2014”, sur <http://tinyurl.com/CSS-9124-vacc-grippe1314>

2 www.griepvaccinatie.be, où sont proposées des informations scientifiques plus détaillées concernant la recommandation chez les femmes enceintes, voir www.zorg-en-gezondheid.be/uploadedFiles/NLsite_v2/Ziekten/Ziekten_A-Z/Griep/griep%202013%20%20-wetenschappelijke%20achtergrond%20vaccinieren%20bij%20zwangerschap.pdf

3 *Brit Med J* 2013;347:f5061 (doi :10.1136/bmj.f5061)

tinatalité, et contre l'infection par le virus influenza chez les enfants durant les six premiers mois de vie. Ces études présentent toutefois certaines limites. Les résultats des études menées dans des pays du tiers-monde (sub) tropicaux sont-ils extrapolables à la situation dans des zones tempérées où la grippe est saisonnière ? Dans les études observationnelles menées dans les pays occidentaux, y a-t-il un *healthy user effect* qui expliquerait que les effets positifs observés seraient plutôt liés au meilleur état de santé des femmes vaccinées qu'à la vaccination elle-même ?

Profil d'innocuité des vaccins contre la grippe

Les études menées chez les femmes enceintes et la longue expérience en ce qui concerne la vaccination de femmes pendant le deuxième ou troisième trimestre de grossesse, ne suggèrent pas de risques consécutifs à la vaccination pour l'enfant à naître. L'expérience avec les vaccins contre la grippe chez les femmes pendant le premier trimestre de grossesse est limitée. D'après l'ouvrage de référence *Drugs*

in Pregnancy and Lactation (Briggs et al., 9^e édition, 2011), les vaccins contre la grippe sont considérés comme inoffensifs durant toute la période de grossesse. Chez la mère, les effets indésirables sont les mêmes que dans la population générale.


Conclusion

La vaccination contre la grippe chez les femmes pendant le deuxième ou troisième trimestre de grossesse peut apporter un bénéfice limité pour la santé, mais davantage de données sont nécessaires concernant le bénéfice de la vaccination en termes de morbidité et de mortalité pour la mère et l'enfant. Il est évident que la présence de facteurs de risque supplémentaires chez une femme enceinte tels qu'une affection respiratoire ou cardiaque sous-jacente, augmente l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière. Les vaccins contre la grippe sont considérés comme inoffensifs durant la grossesse; l'expérience en ce qui concerne la vaccination contre la grippe chez les femmes pendant le premier trimestre de grossesse est toutefois faible.

MENTION « TIERS PAYANT APPLICABLE » SUR LES PRESCRIPTIONS DE VACCINS CONTRE LA GRIPPE

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 08/10/13]

L'INAMI prévoit un remboursement du vaccin contre la grippe pour certains groupes de patients à risque élevé, à condition que le médecin traitant mentionne « **tiers payant applicable** » sur la prescription. Le pharmacien ne peut appliquer le tiers-payant que si cette mention spécifique est indiquée. D'autres mentions ne donnent pas lieu au remboursement.

La liste précise des groupes à risque bénéficiant du remboursement peut être consultée sur notre site Web www.cbip.be; cliquez au niveau de la spécialité concernée sur le symbole  concernant les modalités de remboursement.

NOUVELLE MODALITÉ DE REMBOURSEMENT POUR LA PLUPART DES CONTRACEPTIFS CHEZ LES FEMMES DE MOINS DE 21 ANS

[Déjà paru dans la rubrique “Bon à savoir” sur notre site Web le 01/10/13]

Depuis mai 2004, les femmes âgées de moins de 21 ans bénéficient d’une intervention supplémentaire de l’INAMI pour la plupart des contraceptifs. Cette mesure a pour objectif de diminuer le nombre de grossesses non désirées chez les jeunes femmes.

Qu’est-ce qui change à partir du 1^{er} octobre 2013 ?

Auparavant, l’intervention supplémentaire variait en fonction du prix du contraceptif, tandis qu’à partir du 1^{er} octobre, l’indemnité supplémentaire correspond à un montant fixe de 3 euros par mois de protection contraceptive; pour les spécialités destinées à la contraception d’urgence, l’indemnité supplémentaire est de 9 euros par conditionnement.

Cette intervention supplémentaire s’ajoute au remboursement éventuel déjà d’application pour certains contraceptifs. Le ticket modérateur que paiera une femme de moins de 21 ans peut donc être légèrement modifié à partir du 1^{er} octobre. La plupart des associations estroprogestatives de deuxième génération deviennent gratuites pour les femmes de moins de 21 ans. Pour plus d’informations, nous renvoyons au site Web de l’INAMI, où vous pouvez trouver la liste des contraceptifs concernés par cette intervention supplémentaire ainsi qu’une circulaire destinée aux pharmaciens: <http://inami.fgov.be/drug/fr/drugs/reglementation/contraception/index.htm>

Qu’est-ce qui change sur notre site Web ?

Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, les contraceptifs pour lesquels une intervention supplémentaire était d’application chez les femmes de moins de 21 ans, étaient indiqués jusqu’à présent par la lettre J, précédée de la (des) lettre(s) a, b, c ou cs de la catégorie de remboursement; lorsque la lettre J était suivie des lettres cx, cela signifiait que le contraceptif était remboursé en catégorie cx pour toutes les femmes. A partir du 1^{er} octobre, figurera sur notre site Web:

- la seule lettre J en regard des contraceptifs pour lesquels l’intervention supplémentaire est d’application, sauf pour les contraceptifs qui sont gratuits pour les femmes de moins de 21 ans; ces derniers sont désignés par les lettres aJ.
- Lorsque la lettre J est suivie des lettres cx, cela signifie que le contraceptif est remboursé en catégorie cx pour toutes les femmes.

Dans les tableaux comparatifs des prix sur notre site Web (cliquer sur le symbole euro en regard du conditionnement) figure le montant du ticket modérateur.

AXITINIB, BAZÉDOXIFÈNE, DAPOXÉTINE, MIRABÉGRON, GLYCOPYRRO- NIUM, TRIAMTÉRÈNE, ANDROSTANOLONE, DÉPALLÉTHRINE, DOMPÉRIDONE

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- **L'axitinib (Inlyta®▼)**; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de protéines kinases au niveau des récepteurs du facteur de croissance vasculaire (VEGF); il est proposé dans le traitement du cancer du rein avancé. Les principaux effets indésirables de l'axitinib consistent en des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, des hémorragies, des troubles thyroïdiens, une hypertension artérielle et des accidents thromboemboliques artériels et veineux. L'axitinib est un substrat du CYP3A4 avec possibilité d'interactions (voir tableau Ib dans l'Introduction du Répertoire)¹.

- Le **bazédoxifène (Conbriza®▼)**; chapitre 9.5.4.) est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes; il est proposé, comme le raloxifène, dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. La posologie recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est de 20 mg par jour. Le bazédoxifène exerce, comme le raloxifène, un effet agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes du squelette et du foie, et un effet antagoniste sur les récepteurs aux œstrogènes du tissu mammaire et de l'utérus. Les effets indésirables du bazédoxifène sont comparables à ceux du raloxifène et consistent surtout en des bouffées de chaleur, des crampes musculaires dans les jambes et un risque accru d'accidents thromboemboliques veineux. Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, le bazédoxifène a entraîné une diminution des fractures vertébrales asymptomatiques (détectées à la radiologie) mais pas des fractures vertébrales symptomatiques, ni

des fractures non vertébrales. De manière générale, le bazédoxifène n'a pas été plus efficace que le raloxifène, et son profil d'effets indésirables n'a pas été meilleur que celui du raloxifène. Le bazédoxifène n'apporte donc pas de plus-value par rapport au raloxifène, et ces médicaments ne sont pas des premiers choix dans le traitement de l'ostéoporose (voir aussi chapitre 9.5. dans le Répertoire)^{2,3}.

- La **dapoxétine (Priligy®▼)**; chapitre 7.4.) est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) chimiquement apparenté à la fluoxétine mais de plus courte durée d'action. La dapoxétine est proposée dans le traitement de l'éjaculation précoce. On sait depuis longtemps que les ISRS entraînent un retard d'éjaculation, et ceux-ci sont dès lors parfois utilisés hors indication dans le traitement de l'éjaculation précoce. L'efficacité de la dapoxétine est limitée, et il convient en outre de tenir compte de l'effet placebo important dans cette problématique. Les effets indésirables de la dapoxétine sont ceux des ISRS en général (tels que troubles gastro-intestinaux, troubles neurologiques, hyponatrémie, syndrome sérotoninergique, voir aussi chapitre 10.3.1.1. dans le Répertoire); de plus, des cas d'hypotension orthostatique et des syncopes sont décrits. La dapoxétine est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4, un faible inhibiteur du CYP2D6 et un inducteur du CYP3A4 avec possibilité d'interactions (voir tableau Ib dans l'Introduction du Répertoire). Des interactions pharmacodynamiques avec des antidépresseurs et d'autres médi-

1 *La Revue Prescrire* 2013; 357:494-5

2 *La Revue Prescrire* 2010; 317:174-5

3 *Pharma Selecta* 2011; 27:18-23

caments à effet sérotoninergique ne peuvent être exclues. La dapoxétine est contre-indiquée en cas de troubles maniaques ou de dépression sévère. Le risque d'hypotension est accru en cas d'association à d'autres médicaments hypotenseurs. Vu les effets indésirables potentiellement graves et le risque d'interactions de la dapoxétine, il faut se demander quelle est sa balance bénéfice-risque chez un patient se plaignant d'éjaculation précoce⁴.

- Le **mirabégron (Betmiga®▼**; chapitre 7.1.1.) est un antispasmodique urinaire proposé dans le traitement de l'instabilité vésicale. La posologie recommandée dans le RCP est de 50 mg une fois par jour. Le mirabégron est un agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques; son mécanisme d'action est donc différent de celui des anticholinergiques. Les principaux effets indésirables du mirabégron consistent en de la tachycardie et des infections urinaires. Le mirabégron est un inhibiteur du CYP2D6 et de la glycoprotéine P (P-gp), avec possibilité d'interactions (voir resp. tableau Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). L'efficacité du mirabégron est modeste, et elle n'a été évaluée que dans des études de courte durée. On ne dispose pas d'études comparant directement le mirabégron à des antispasmodiques anticholinergiques. Selon les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), le mirabégron ne se justifie dans la prise en charge de l'instabilité vésicale qu'en cas d'efficacité insuffisante des antispasmodiques anticholinergiques ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à ces derniers^{5,6}.

- Le **glycopyrronium (Seebri Breezhaler®▼**; chapitre 4.1.2.2.) est un anticholinergique à longue durée d'action proposé sous forme de poudre à inhaler dans le traitement de

la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans des études comparatives, le glycopyrronium n'a pas été plus efficace que le tiotropium, un autre anticholinergique inhalé à longue durée d'action. Les effets indésirables du glycopyrronium sont ceux des anticholinergiques inhalés (tels que sécheresse de la bouche, troubles de la vision, palpitations, constipation, rétention urinaire); la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires tels que allongement de l'intervalle QT, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque et syncope a été signalée et incite à la prudence. Il n'est en tout cas pas démontré que le glycopyrronium apporte une plus-value par rapport aux autres anticholinergiques inhalés à longue durée d'action⁷.

- La spécialité **Dytac®** à base de **triamtèrene**, un diurétique d'épargne potassique (chapitre 1.4.2.), est retirée du marché. Le triamtèrene est toujours disponible en association à des diurétiques thiazidiques.

- La spécialité **Andractim®** à base d'**androstanolone** (chapitre 5.3.4.), un androgène naturel utilisé sous forme de gel cutané, est retirée du marché.

- La spécialité **Para®** à base de **dépalléthrine** (chapitre 15.1.5.), utilisée sous forme de spray ou de shampoing dans le traitement de la pédiculose, est retirée du marché.

4 *La Revue Prescrire* 2009; 3313:811-4

5 *DTB* 2013; 51:90-2 (doi :10.1136/dtb.2013.8.0196)

6 *National Institute for Health and Clinical Excellence* via <http://guidance.nice.org.uk/TA290>

7 *La Revue Prescrire* 2013; 360:726-30

LES INHIBITEURS DE LA DPP-4 DANS LE DIABÈTE NE DIMINUENT PAS LE RISQUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES, MAIS NE LES AUGMENTENT PAS NON PLUS

[Déjà paru dans la rubrique “Bon à savoir” sur notre site Web le 18/10/13]

Le *New England Journal of Medicine* a publié récemment les résultats des deux premières études réalisées à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité cardio-vasculaire des antidiabétiques. Cette question fait suite au retrait de la rosiglitazone en 2010 en raison de ses effets indésirables cardio-vasculaires. Il s'agit de deux études randomisées contrôlées par placebo, menées chez des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé, qui ont évalué l'effet de deux inhibiteurs de la DPP-4, d'une part la saxagliptine (Onglyza®; en association à la metformine, Komboglyze®), et d'autre part l'alogliptine (non disponible en Belgique), sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires. Le critère d'évaluation primaire dans ces deux études était une combinaison de mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral non fatals. Ces études ont évalué si les inhibiteurs de la DPP-4 entraînaient plus d'évènements cardio-vasculaires que le placebo (non-infériorité), et en cas de non-infériorité avérée, il a également été évalué si les inhibiteurs de la DPP-4 occasionnaient moins d'évènements cardio-vasculaires que le placebo (supériorité).

- La première étude (SAVOR TIMI 53), d'une durée médiane de 2,1 ans, a inclus 16.500 patients diabétiques avec des antécédents ou des facteurs de risque car-

dio-vasculaires. Les patients recevaient la saxagliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique habituel. Les résultats n'indiquent pas d'augmentation mais pas de diminution non plus des évènements cardio-vasculaires ischémiques avec la saxagliptine. Le taux d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque était toutefois accru dans le groupe traité par la saxagliptine par rapport au placebo (3,5% versus 2,8%; hazard ratio 1,27 IC 95% 1,07 à 1,51)¹.

- La deuxième étude (EXAMINE), d'une durée médiane de 18 mois, a inclus 5.400 patients diabétiques ayant présenté récemment un infarctus aigu du myocarde. Les patients recevaient l'alogliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique habituel. Les résultats n'indiquent pas d'augmentation mais pas de diminution non plus de l'incidence des évènements cardio-vasculaires majeurs avec l'alogliptine. L'insuffisance cardiaque n'était pas un critère d'évaluation dans cette étude².

Ces études ne montrent donc pas d'augmentation statistiquement significative du risque d'évènements cardio-vasculaires avec les inhibiteurs de la DPP-4, mais elles ne montrent pas non plus de diminution des complications cardio-vasculaires du diabète, et ce malgré la diminution plus marquée du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) chez les patients traités par un inhibiteur

1 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :1317-26 (doi :10.1056/NEJMoa1307684)

2 *N Engl J Med* 2012 ; 369 :1327-35 (doi : 10.1056/NEJMoa1305889)

de la DPP-4 par rapport aux patients ayant reçu un placebo. L'incidence accrue d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque dans le groupe de patients traités par la saxagliptine est toutefois un signal qui incite à la prudence. Par ailleurs, ces deux études n'ont pas montré de risque accru d'effets indésirables pancréatiques [à ce sujet, voir Folia de septembre 2013].

Les auteurs d'un éditorial se rapportant à ces études estiment que ces données mettent en doute l'utilisation de l'HbA1c comme critère d'évaluation intermédiaire pour prévoir les risques ou les bénéfices cardio-vasculaires des antidiabétiques, et ils concluent

qu'une prise en charge intensive des facteurs de risque cardio-vasculaires s'avère plus importante qu'un contrôle glycémique intensif pour réduire le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques³.

Pour l'heure, le rôle approprié des inhibiteurs de la DPP-4 est toujours incertain vu leur coût élevé et ces premières études décevantes sur des critères d'évaluation cliniquement significatifs. Ces études étaient toutefois relativement courtes; des études de plus longue durée sont en cours. En ce qui concerne la prise en charge du diabète de type 2, nous renvoyons à l'article paru dans les Folia de mai 2013.

3 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :1285-7 (doi : 10.1056/NEJMp1309610)

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

MÉFLOQUINE : EFFETS INDÉSIRABLES D'ORIGINE VESTIBULAIRE

Il est bien connu que l'antimalarique méfloquine (Lariam®) peut provoquer des convulsions et des effets indésirables psychiatriques tels qu'angoisse, confusion, hallucinations, psychose et tendances dépressives avec idées suicidaires. Ces effets indésirables sont rares, mais peuvent être graves, et surviennent plus fréquemment lorsque la méfloquine est utilisée à la dose supérieure, administrée quotidiennement, pour traiter la malaria (incidence estimée d'effets indésirables graves: entre 1 sur 1.700 et 1 sur 8.000 utilisateurs), que lors de son utilisation à la dose plus faible, administrée une fois par semaine, pour la prévention de la malaria (incidence estimée d'effets indésirables graves: entre 1 sur 10.000 et 1 sur 80.000 utilisateurs). On connaît moins les effets indésirables d'origine vestibulaire tels que vertiges, troubles de l'équilibre et acouphènes également décrits avec la méfloquine.

Ces effets indésirables neurologiques apparaissent généralement peu de temps après le début du traitement par la méfloquine (parfois après une ou deux doses) et persistent parfois des mois voire des années après l'arrêt de la méfloquine ou semblent irréversibles. Chez la plupart des patients, ces troubles vestibulaires sont accompagnés d'effets indésirables psychiatriques. L'incidence des effets indésirables vestibulaires n'est pas connue. Le fait que les effets indésirables psychiatriques et vestibulaires surviennent rapidement après le début du traitement souligne l'importance de commencer de préférence un traitement prophylactique par la méfloquine déjà 3 semaines avant le départ vers la zone malarique, certainement lors d'une première utilisation. La méfloquine ne peut pas être prise par des patients ayant des antécédents psychiatriques ou de convulsions. [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362227.htm]

