
NOUVEAUTÉS 2008 : ÉTAT DE LA QUESTION 5 ANS PLUS TARD

Le présent article propose une mise à jour des connaissances, 5 ans après leur commercialisation, d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2008. Comme dans l'article « Nouveautés 2007 : état de la question 5 ans plus tard » paru dans les Folia de janvier 2013, nous discutons ici d'une sélection de médicaments, notamment ceux ayant un impact dans la pratique générale.

Aliskirène

L'aliskirène, un inhibiteur de la rénine, n'est pas un médicament de premier choix dans le traitement de l'hypertension. Cinq ans après sa commercialisation, on ne dispose pas de preuves d'une plus-value de l'aliskirène par rapport aux autres antihypertenseurs, et des données quant à un éventuel effet sur la morbidité ou la mortalité font toujours défaut. L'association d'aliskirène à un autre médicament agissant sur le système rénine-angiotensine (IECA, sartan) n'est certainement pas recommandée: elle est associée à un risque élevé d'effets indésirables graves.

L'aliskirène (Rasilez®) est le premier représentant des inhibiteurs directs de la rénine agissant, tout comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les sartans, sur le système rénine-angiotensine. L'aliskirène est proposé en monothérapie ou en association à d'autres antihypertenseurs dans le traitement de l'hypertension artérielle [voir Folia de mai 2008]. L'efficacité de l'aliskirène sur les chiffres tensionnels est comparable à celle des IECA et des sartans, mais contrairement à ceux-ci, on ne dispose pas de données avec l'aliskirène sur la morbidité ou la mortalité. L'aliskirène n'est pas indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique ni en cas de néphropathie chronique. Le profil d'effets indésirables de l'aliskirène et les précautions d'usage en ce qui concerne le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale sont comparables à ceux des IECA et des sartans. Des cas

d'angioedème ont aussi été rapportés avec l'aliskirène, et la prudence s'impose chez les patients ayant déjà présenté un angioedème sous IECA ou sartan.

L'association d'aliskirène à un IECA ou un sartan (double inhibition du système rénine-angiotensine) a été discutée dans les Folia de septembre 2013 et ne se justifie pas. Une telle association n'apporte aucun bénéfice thérapeutique en termes de cardio- et néphroprotection chez des patients à risque ni en ce qui concerne la mortalité, et est de plus associée à un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires et rénaux.

[Folia de mars 2011, juin 2012 et septembre 2013; *Australian Prescriber* 2009;32:132-5; *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9. CD007066 (DOI:10.1002/14651858.CD007066.pub2); *Farmacotherapeutisch Kompas* via www.fk.cvz.nl; *La Revue Prescrire* 2012; 341:173; 349:820; 350:85]

Busserole

Même 5 ans après l'introduction de cet extrait de feuilles d'*Arctostaphylos uva-ursi* (syn. busserole; Urocystil®), des preuves d'efficacité et d'innocuité manquent toujours, et

il n'y a pas d'arguments en faveur de ce produit dans la prise en charge des symptômes de cystite non compliquée.

Exénatide et sitagliptine

L'exénatide et la sitagliptine sont des antidiabétiques qui augmentent l'effet incrétine; ils sont proposés, généralement en association à d'autres antidiabétiques, en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance à la metformine, en particulier chez les patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids représentent une préoccupation majeure. On ne dispose pas d'études avec l'exénatide ou la sitagliptine sur la mortalité et les complications à long terme du diabète. Deux études récentes réalisées avec d'autres antidiabétiques augmentant l'effet incrétine (saxagliptine, alogliptine) dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité cardio-vasculaire des antidiabétiques exigée par la FDA, n'ont pas montré de diminution ni d'augmentation de l'incidence des événements cardio-vasculaires sur une période de 1,5 à 2 ans [voir Folia de novembre 2013]. Le rôle exact des médicaments augmentant l'effet incrétine est toujours incertain vu leur coût élevé et les incertitudes quant à leurs effets à long terme sur des critères d'évaluation cliniquement significatifs.

L'exénatide (Byetta®) et la sitagliptine (Januvia®) sont les premiers représentants d'une nouvelle classe d'antidiabétiques agissant sur l'hormone incrétine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); il s'agit d'une hormone intestinale qui assure le contrôle glycémique en ralentissant la vidange gastrique, en diminuant la libération du glucagon et en stimulant la libération d'insuline glucose-dépendant par le pancréas [voir Folia de février 2008]. On distingue d'une part les analogues du GLP-1 (exénatide, liraglutide et lixisénatide), qui sont administrés en injection sous-cutanée, et d'autre part les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines (sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine), qui sont administrés par voie orale. La question qui se pose est de savoir quelle est la place de ces classes d'antidiabétiques dans la prise en charge du diabète de type 2. Selon les re-

commandations de l'*American Diabetes Association* (ADA) et l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) discutées dans les Folia de mai 2013, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 y sont des antidiabétiques de deuxième choix, c.-à-d. en cas d'efficacité insuffisante de la metformine, ou de contre-indication ou d'intolérance à celle-ci, en particulier chez les patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids constituent une préoccupation majeure. Par rapport aux autres antidiabétiques, les médicaments agissant sur l'hormone incrétine n'entraînent pas de prise de poids et provoquent moins d'hypoglycémies, mais 5 ans après leur commercialisation, on ne dispose pas de données suffisantes quant à leur effet sur la mortalité ou sur les complications à long terme du diabète. Deux études parues récemment, réalisées dans le cadre de l'éva-

luation de l'innocuité cardio-vasculaire des antidiabétiques, exigée par la FDA, n'ont pas montré de diminution ni d'augmentation des événements cardio-vasculaires avec les inhibiteurs de la DPP-4 saxagliptine et alogliptine (non disponible en Belgique) sur une période de 1,5 à 2 ans [voir Folia de novembre 2013]. Des études de plus longue durée sont en cours. Il convient également de tenir compte du coût plus élevé des nouveaux antidiabétiques par rapport aux médicaments plus anciens, de leurs effets indésirables (surtout des troubles gastro-

intestinaux; voir 5.1.6. et 5.1.7. dans le Répertoire) et des incertitudes quant à leur innocuité à long terme. L'EMA a procédé récemment à une évaluation du risque potentiel de pancréatite et de cancer du pancréas avec les médicaments augmentant l'effet incrétiline et a conclu qu'un lien de causalité n'est pas prouvé. La prudence reste toutefois de mise chez les patients avec des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. [Folia de septembre 2013; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf]

Fésotérodine

Le traitement de l'instabilité vésicale repose avant tout sur des mesures non médicamenteuses. L'efficacité des traitements médicamenteux est limitée, et il n'est pas prouvé que la fésotérodine apporte une plus-value par rapport aux autres anticholinergiques.

La fésotérodine (Toviaz®) est un spasmolytique anticholinergique proposé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour le traitement de l'incontinence urinaire d'urgence [voir Folia de décembre 2008]. Elle est rapidement hydrolysée en un métabolite actif identique à celui de la toltérodine. A l'instar des autres anticholinergiques, l'efficacité de la fésotérodine dans la prise en charge de l'incontinence urinaire

est limitée, et aucune plus-value n'a été démontrée par rapport à la toltérodine ou aux autres anticholinergiques. Le choix du traitement se fera en fonction de la tolérance du patient aux effets indésirables et du coût. [Fiche de transparence «Incontinence urinaire»; *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD005429 (doi:10.1002/14651858.CD005429.pub2.; *La Revue Prescrire* 2012; 349 :812]

Mélatonine

La mélatonine n'est pas recommandée dans la prise en charge de l'insomnie vu son efficacité modeste, le risque d'interactions, les incertitudes à long terme, et son coût deux fois plus élevé par rapport aux benzodiazépines et aux Z-drugs.

La mélatonine est enregistrée sous le nom de spécialité Circadin® pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire (c.-à-d. sans cause sous-jacente) chez les patients de 55 ans ou plus [voir Folia de février 2008]. L'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil est cependant

peu étayée, et on ne dispose pas d'études comparatives entre la mélatonine et les benzodiazépines ou les Z-drugs; dans une comparaison indirecte, la mélatonine est apparue moins efficace que le zolpidem. Bien que la mélatonine semble inoffensive à court terme, son efficacité et son inno-

cuité à long terme ne sont pas connues; un risque de dépendance à long terme ne peut donc être exclu. La mélatonine expose à un risque d'interactions pharmacodynamiques, entre autres avec l'alcool et les médicaments à effet sédatif, et d'interactions pharmacocinétiques avec entre autres une

Nabumétone

La nabumétone (Gambaran®) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) commercialisé en Belgique depuis mai 2008, mais qui existe depuis une vingtaine d'années dans d'autres pays. Il s'agit d'une prodrogue qui est rapidement métabolisée en un métabolite actif proche du naproxène. La nabumétone n'est indiquée que dans le traitement symptomatique des maladies musculo-squelettiques. Selon une Revue *Cochrane*, la nabumétone n'a

augmentation des taux de mélatonine avec les inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la fluvoxamine, la cimétidine, les estrogènes et estroprogestatifs, les quinolones).

[Fiche de transparence « Insomnie »; *Farmaco-therapeutisch Kompas* via www.fk.cvz.nl; *La Revue Prescrire* 2012;32:413]

pas de place dans la prise en charge de la douleur postopératoire vu l'absence de preuves d'efficacité. Il n'est pas prouvé que la nabumétone ait un avantage en termes d'effets indésirables par rapport à d'autres AINS tels que l'ibuprofène ou les AINS COX-2 sélectifs.

[*Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12 . CD007548 (DOI:10.1002/14651858.CD007548.pub2); *Farmaco-therapeutisch Kompas* via www.fk.cvz.nl]

Rétapamuline

La rétapamuline est, tout comme l'acide fusidique, sûre et efficace dans le traitement de courte durée des infections cutanées superficielles non compliquées, mais il convient de tenir compte de son coût plus élevé. La rétapamuline n'est pas indiquée dans les infections à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (MRSA).

La rétapamuline (Altargo®) est un antibiotique à usage topique proposé depuis juin 2008 dans le traitement de courte durée (5 jours) des infections superficielles de la peau (telles que impétigo, plaies infectées) chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 9 mois. Il s'agit du premier dérivé de la pleuromutiline à usage humain; cette classe d'antibiotiques est utilisée depuis longtemps en médecine vétérinaire. Les données disponibles indiquent que la rétapamuline est aussi efficace dans les infections superficielles de la peau par des germes tels que *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* que les autres antibiotiques à usage topique (acide fusidique, mupirocine) et que la céfalexine par

voie orale. La rétapamuline n'est pas indiquée en cas d'infection due ou pouvant être due à un *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (MRSA); la mupirocine est ici le traitement de premier choix .

En raison de son mode d'action, la rétapamuline expose à un faible risque de résistance croisée avec d'autres antibiotiques à usage topique. Ses effets indésirables sont rares et consistent essentiellement en des réactions locales dues à la présence de l'excipient butylhydroxytoluène.

[*Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 1. CD003261 (DOI:10.1002/14651858.CD003261.pub3); *Martindale The Complete Drug Reference*]

Rimonabant

Le rimonabant (Acomplia®) est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 qui a été enregistré et commercialisé en janvier 2008 pour le traitement de l'obésité, et retiré du marché en décembre

2008 en raison de ses effets indésirables neurologiques et psychiatriques (incluant dépression et tendances suicidaires).

[Folia de février et décembre 2008; *Pharma Selecta* 2010 ; 20]

Natalizumab

Le natalizumab (Tysabri®) est un anticorps monoclonal proposé, à raison d'une injection intraveineuse par mois, dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions en cas d'échec des autres traitements [voir Folia de février 2008]. Il n'est

toutefois pas prouvé que le natalizumab soit plus efficace que les interférons β , et il expose à des effets indésirables parfois graves tels qu'une leucoencéphalite ou des réactions d'hypersensibilité.

[Folia de mars 2009; *La Revue Prescrire* 2013 ; 352 :141]

Informations récentes décembre 2013

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

- Le **ceftaroline fosamil (Zinforo®▼)**; chapitre 11.1.1.2.5.) est la prodrogue de la ceftaroline, une nouvelle céphalosporine dite du cinquième groupe, proposée pour le traitement en milieu hospitalier des pneumonies acquises en communauté et des infections graves de la peau et des tissus mous. La prodrogue est administrée par voie intraveineuse, et est rapidement métabolisée dans le sang en ceftaroline. Le spectre de la ceftaroline est similaire à celui du cefotaxime (céphalosporine du 4^{ème} groupe), mais la ceftaroline est plus active sur les coques Gram positif dont les *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA) et les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline. La ceftaroline est inactive sur la plupart des entérocoques, le *Pseudomonas aeruginosa* et les bactéries dites « atypiques » (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*,

Chlamydia). Les effets indésirables de la ceftaroline sont ceux des céphalosporines (surtout réactions allergiques, troubles digestifs, troubles hématologiques, troubles rénaux). La ceftaroline est principalement éliminée par voie rénale, et son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. La ceftaroline expose à des interactions pharmacodynamiques avec des médicaments ayant aussi une toxicité rénale tels que les aminoglycosides, les diurétiques de l'anse. Il n'est pas prouvé que la ceftaroline soit plus efficace que les autres antibiotiques auxquels elle a été comparée tant dans les pneumonies acquises en communauté que dans les infections de la peau et des tissus mous. La ceftaroline n'est donc pas un antibiotique de premier choix mais peut être une alternative en cas d'échec à d'autres antibiotiques.^{1,2}

¹ *La Revue Prescrire* 2013; 33: 657

² *Australian Prescriber* 2013; 36: 105-7