

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Septembre 2015
Volume 42
Numéro 8

Quelle intervention
médicamenteuse en cas de crises
convulsives tonico-cloniques?

> **p. 64**

Bon à savoir: usage médicinal du
cannabis dans la spasticité liée à
la sclérose en plaques

> **p. 68**

Informations récentes juillet - août
2015: empagliflozine, daclatasvir,
vaccins tétravalents contre
l'influenza, peginterféron bêta-1a,
anakinra, ibrutinib, ciclésonide,
acide acétylsalicylique 80 mg,
vaccins contre l'hépatite A

> **p. 70**

Pharmacovigilance: risque
d'acidocétose diabétique avec les
gliflozines

> **p. 72**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Il est très impressionnant d'assister à des crises convulsives tonico-cloniques chez une personne, et on est souvent amené dans ce cas à appeler rapidement les services d'urgence. Dans bon nombre de cas, il s'agit de la bonne réaction, en veillant toutefois à ce que la personne puisse respirer librement et qu'elle ne puisse pas se blesser. D'autres options existent toutefois pour les personnes habituées à ce type de crises chez une personne ayant déjà présenté antérieurement de telles crises tonico-cloniques. C'est ce qui est expliqué dans ce numéro des Folia.

L'usage médical du cannabis, entre autres dans la sclérose en plaques, est farouchement défendu par un certain nombre de professionnels et de consommateurs. Des changements survenus dans la législation suscitent à nouveau un vif intérêt concernant la place éventuelle de tels produits; une spécialité à base de cannabis pourrait être commercialisée prochainement. La place du cannabis médical chez les patients atteints de sclérose en plaques est actuellement difficile à établir, et nécessite une approche suffisamment critique. Ce numéro des Folia fournit des informations utiles à la réflexion.

Certains effets indésirables de médicaments récemment commercialisés sont souvent encore ignorés. Ceux-ci ne se révèlent que lorsque ces médicaments sont utilisés à plus grande échelle et en situation réelle. C'est notamment le cas des gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, qui ont été associées à des cas d'acidocétose. Plus d'informations à ce sujet dans le présent numéro des Folia.

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, 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 (à propos des change-
ments 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)

COMITÉ DE RÉDACTION

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, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, 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 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
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales
ou publicitaires.

QUELLE INTERVENTION MÉDICAMENTEUSE EN CAS DE CRISES CONVULSIVES TONICO-CLONIQUES?

La plupart des crises convulsives tonico-cloniques se terminent spontanément dans les 5 minutes. Si les convulsions persistent plus de 5 minutes ou se répètent sans reprise de conscience dans l'intervalle, il convient d'être vigilant, la situation pouvant évoluer vers un état de mal épileptique. Dans cette situation, une intervention médicamenteuse rapide est indiquée. Le traitement de premier choix consiste en l'administration d'une benzodiazépine, en plus de la prise en charge étiologique éventuelle. Le présent article se concentre sur la prise en charge médicamenteuse des crises convulsives.

Introduction

Les causes de convulsions sont nombreuses: fièvre, épilepsie, infection au niveau du système nerveux central, hypoglycémie, troubles électrolytiques, maladies métaboliques, hypoxie, traumatisme crânien, intoxications. La plupart des crises convulsives tonico-cloniques se terminent spontanément dans les 5 minutes (une minute en moyenne). Un certain nombre de mesures non médicamenteuses sont d'une importance primordiale¹. Si les convulsions persistent plus de 5 minutes (convulsions prolongées) ou se répètent sans reprise de conscience dans l'intervalle (convulsions répétées), il convient d'être vigilant, la situation pouvant évoluer vers un état de mal épileptique, une situation grave. Plus les convulsions persistent, plus elles sont difficiles à traiter et plus le pronostic devient mauvais. Si les convulsions ne sont pas arrêtées dans les 30 minutes, le risque de morbidité (entre autres séquelles neurologiques) et de mortalité est important. Plusieurs recommandations stipulent donc qu'une intervention médicamenteuse est indiquée d'urgence dès que les convulsions persistent plus de 5 minutes (convulsions prolongées) ou lorsque les convulsions se répètent sans reprise

de conscience dans l'intervalle (convulsions répétées).

Lorsqu'une personne est saisie de convulsions, il est recommandé d'appeler le numéro d'urgence 112. Le médecin généraliste peut décider de ne pas le faire lorsqu'il s'agit de patients épileptiques connus ou d'enfants présentant de la fièvre, qui ont déjà présenté antérieurement des convulsions de très courte durée (< 5 minutes). De même, chez les patients épileptiques avec des antécédents de convulsions prolongées ou répétées, pour lesquels un plan de traitement a été établi en concertation avec le neurologue et ayant dans leur entourage une personne habilitée à administrer une première dose d'antiépileptique, on peut dans un premier temps attendre avant d'appeler le numéro d'urgence 112; lorsque, chez ces patients, cette première dose n'arrête pas les convulsions, il convient de contacter les services d'urgence.

En Belgique, le délai entre l'appel du numéro 112 et l'arrivée du SMUR est généralement de 15 minutes en moyenne, mais ce délai peut parfois atteindre jusqu'à 30 minutes, et dans les Ardennes, il est de 40 minutes en moyenne. De

1 Les premières mesures à prendre chez une personne présentant des convulsions sont les suivantes: veiller à ce que la personne puisse respirer librement, placer la personne en décubitus ventral ou latéral, la tête vers le bas, et veiller à ce que la personne ne puisse pas se blesser. Il convient en outre, dès que possible, de surveiller la fonction cardiaque et respiratoire, de prendre des mesures d'accompagnement éventuelles (entre autres oxygène) et de traiter les facteurs étiologiques éventuels tels qu'une hypoglycémie.

même, il n'est en principe pas possible pour un médecin généraliste d'être sur place dans les 5 minutes suivant le début des convulsions. Ceci signifie dans la pratique qu'il est donc très rare de pouvoir déjà administrer une première dose d'antiépileptique dans les 5 minutes.

Cet article discute la prise en charge médicamenteuse des crises convulsives prolongées ou répétées, avec une distinction entre

- les patients épileptiques avec des antécédents de crises convulsives prolongées ou répétées;
- les personnes – avec ou sans épilepsie connue – présentant un premier épisode de convulsions prolongées ou répétées.

Patients épileptiques avec des antécédents de crises convulsives tonico-cloniques prolongées ou répétées

- Une prise en charge en trois étapes est proposée ci-dessous, basée sur de récentes recommandations belges reposant sur des recommandations du *British National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) britannique et de l'*European Federation of Neurological Sciences* (EFNS), ainsi que sur l'expérience d'experts.

- Le traitement de premier choix consiste en l'administration d'une benzodiazépine. Dans le tableau figurent les doses et les voies d'administration des benzodiazépines.

1. Première dose de benzodiazépine

- L'administration intraveineuse lente d'une benzodiazépine (sur 1 à 2 minutes au moins; premier choix: *lorazépam*, alternatives: *diazépam*, *midazolam*) constitue en principe toujours le meilleur choix comme premier traitement pour arrêter les convulsions. Une administration intraveineuse ne peut cependant se faire qu'en présence de matériel de réanimation et si

la mise en place d'une perfusion intraveineuse ne fait pas perdre un temps précieux.

- Lorsqu'une administration intraveineuse n'est pas possible, on peut opter pour d'autres benzodiazépines et voies d'administration. Il convient de noter que les convulsions ne sont pas toujours reprises comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces benzodiazépines².

• *Par voie buccale: lorazépam* (Temesta Expidet®), *midazolam* (Dormicum® et génériques); l'administration par voie buccale ne figure pas parmi les voies d'administration mentionnées dans les RCP).

• *Par voie rectale: diazépam* (Valium®, à l'aide d'une canule rectale).

• *Par voie intramusculaire: midazolam* (Dormicum® et génériques).

- L'expérience en dehors de l'hôpital est plus grande avec le diazépam par voie rectale qu'avec d'autres benzodiazépines et d'autres voies d'administration, mais l'administration rectale occasionne parfois des objections d'ordre pratique ou social. L'administration de diazépam par voie rectale reste une bonne option chez les bébés et les petits enfants ou lorsque les autres médicaments ne sont pas disponibles.

- La voie d'administration buccale peut avoir un avantage par rapport à la voie d'administration rectale, mais il faut surveiller que la solution ne soit pas avalée ou recrachée, et il faut tenir compte du risque de pneumonie par aspiration.

- Chez les patients épileptiques avec des antécédents de crises convulsives prolongées ou répétées, un soignant non professionnel mais habilité dans l'entourage du patient (p.ex. parent, grand-parent, accompagnant) peut également administrer une première dose de lorazépam par voie buccale,

2 Dans le RCP de Temesta Expidet®, Dormicum®, Midazol Accord Healthcare®, Midazolam B Braun® et Midazolam Mylan®, les convulsions ne sont pas reprises comme indication. Dans le RCP du Valium®, "Etat de mal épileptique, convulsions fébriles chez l'enfant" figure parmi les indications.

de midazolam par voie buccale ou de diazépam par voie rectale, après avoir établi un plan de traitement individuel en concertation avec un neurologue (note: l'administration par des non-professionnels n'est pas prévue dans le RCP).

2. Deuxième dose de benzodiazépine

Lorsque la première dose de benzodiazépine n'est pas efficace, une deuxième dose peut être administrée après au moins 10 minutes. Ici aussi, l'administration *intraveineuse lente d'une benzodiazépine (lorazépam; alternative: diazépam, midazolam)* constitue le premier choix. Toutefois, si l'on ne dispose pas de matériel de réanimation, ou si l'on risque de perdre un temps précieux, on peut aussi opter pour la deuxième dose, pour du *midazolam par voie intramusculaire* ou *buccale*, pour du *lorazépam par voie buccale* ou pour du *diazépam par voie rectale*. Cette deuxième dose de benzodiazépine doit toujours être administrée par un professionnel de la santé (médecin traitant, médecin du SMUR ou éventuellement infirmier/ère PIT³, ou médecin urgentiste).

3. Lorsque deux doses de benzodiazépine n'arrêtent pas la crise

Lorsque deux doses de benzodiazépine ne parviennent pas à arrêter la crise ou si une nouvelle crise survient rapidement, une hospitalisation en soins intensifs s'impose, avec administration d'antiépileptiques sous surveillance intensive.

Personnes – avec ou sans épilepsie connue – présentant un premier épisode de convulsions tonico-cloniques prolongées ou répétées

Chez les patients épileptiques et les personnes sans diagnostic d'épilepsie qui présentent un premier épisode de convulsions tonico-cloniques prolongées ou répétées, il n'y a bien évidemment pas de plan de traitement individuel, et les personnes de l'entourage ne disposent pas d'une benzodiazépine qu'elles pourraient éventuellement administrer elles-mêmes. Comme mentionné au début de cet article, il convient d'appeler le numéro d'urgence 112. Concernant le choix de l'antiépileptique, de la voie d'administration et de la dose, nous renvoyons à la prise en charge expliquée précédemment.

Fièvre

La fièvre est souvent à l'origine de crises convulsives tonico-cloniques chez les enfants entre l'âge de 3 mois et 6 ans [voir aussi Folia de mars 2010]. Chez les enfants fébriles présentant des convulsions tonico-cloniques, il convient d'être attentif aux signes de méningite (raideur de la nuque, vomissements, pétéchies).

– Chez 70 à 80 % des enfants présentant des convulsions fébriles, il s'agit de convulsions fébriles "typiques"⁴; dans 20 à 30 % des cas, il s'agit de convulsions fébriles « complexes »⁵. Ici aussi, il est recommandé d'instaurer un traitement médicamenteux si les convulsions

3 Une PIT (*Paramedical Intervention Team*) est une équipe d'aide médicale intermédiaire entre l'ambulance et le SMUR. Une PIT se compose d'un ambulancier et d'un(e) infirmier/ère PIT, c.-à-d. un(e) infirmier/ère spécialisé(e), qui peut administrer un médicament par voie intraveineuse si le protocole l'y autorise.

4 Les convulsions fébriles typiques sont généralisées, durent moins de 10 minutes (moins de 5 minutes dans 80 % des cas), et il n'y a pas de récurrence dans les 24 heures ou durant le même épisode de fièvre. Les convulsions fébriles typiques sont en principe bénignes et ont un pronostic cognitif normal.

5 Les convulsions fébriles complexes sont des convulsions focales, dont la durée dépasse 10 à 15 minutes ou qui récidivent durant un même épisode de fièvre. Les enfants présentant des convulsions fébriles complexes ont un risque accru d'épilepsie. En cas de convulsions fébriles complexes, le patient doit toujours être redirigé.

durent plus de 5 minutes ou si elles se répètent sans reprise de conscience dans l'intervalle; ceci sera toutefois rarement nécessaire en cas de convulsions fébriles typiques.

- Chez les enfants présentant des convulsions fébriles prolongées récidivantes, on peut envisager de former une personne de leur entourage (un des parents par exemple) à pouvoir administrer une première dose de benzodiazépine par voie buccale ou rectale (voir plus haut).

- Des antipyrétiques peuvent être administrés pour améliorer le confort de l'enfant présentant des convulsions fébriles, mais ils n'ont aucun impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles. Il n'est pas recommandé de refroidir l'enfant en le déshabillant ou en l'aspergeant d'eau froide pour traiter la fièvre, et nous n'avons trouvé nulle part des informations qui confirmeraient qu'une telle mesure ait un impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles.

Tableau. Dose et voie d'administration des benzodiazépines en cas de convulsions tonico-cloniques prolongées ou répétées

	Voie	Nom de spécialité	Enfants	Adultes
Diazépam	Intrarectale, à l'aide d'une canule rectale	Valium® 10 mg/2 ml	0,5 mg/kg (max. 10 mg) • < 2 ans: 2,5 mg • 2 – 5 ans: 5 mg • > 5 ans: 10 mg	10 mg
	i.v. lente	Valium® 10 mg/2 ml	0,1 – 0,3 mg/kg (max. 5 mg)	10 mg
Lorazépam	Buccale	Temesta Expidet® compr. orodisp.(1 mg, 2,5 mg)	0,05 – 0,1 mg/kg (max. 5 mg) • 0 – 2 ans: 1 mg • > 2 ans: 2,5 mg	2,5 mg
	i.v. lente	Temesta® 4 mg/ ml	0,05 – 0,1 mg/kg (max. 2 mg)	5 – 10 mg
Midazolam	Buccale	Dormicum® et génériques ^{1,2}	0,2 – 0,5 mg/kg (max. 10 mg) • 3 mois – 1 an : 2,5 mg • 1 – 5 ans : 5 mg • 5 – 10 ans : 7,5 mg • 10 – 18 ans : 10 mg	10 mg
	i.m.	Dormicum® et génériques ²	0,1 – 0,2 mg/kg (max. 10 mg) • 13 – 40 kg: 5 mg • > 40 kg: 10 mg	10 mg
	i.v. lente	Dormicum® et génériques ²	0,1 – 0,3 mg/kg (max. 10 mg)	10 mg

1 Pour aucune spécialité, la voie buccale n'est mentionnée comme voie d'administration dans le RCP.

2 Utiliser de préférence sous la forme de 15 mg/ 3 ml.

Note

- Une spécialité à base de midazolam à usage buccal (Buccolam®), destinée au traitement de convulsions prolongées chez les enfants et les adolescents, est autorisée

en Belgique mais n'est pas commercialisée (situation au 1^{er} septembre 2015).

- Les références sont mentionnées à la fin de l'article sur notre Site Web.

USAGE MÉDICINAL DU CANNABIS DANS LA SPASTICITÉ LIÉE À LA SCLÉROSE EN PLAQUES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 26/06/15]

L'usage médical de cannabis dans la spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP) a suscité récemment un intérêt médiatique, et il a été annoncé que la spécialité Sativex®, un médicament à base d'extraits de cannabis, serait bientôt disponible en Belgique. Vous trouverez ci-dessous l'état actuel de la question.

Disponibilité des médicaments à base de cannabis en Belgique

- Jusqu'à présent, il n'était pas possible de commercialiser des spécialités à base de cannabis en Belgique étant donné qu'il n'était pas autorisé de délivrer de tels médicaments en dehors du cadre contrôlé d'essais cliniques. Le ministre en charge de la santé publique a signé récemment un arrêté royal (AR) par lequel il a été désormais possible de délivrer des spécialités enregistrées contenant des principes actifs de cannabis (cannabinoïdes) dans une pharmacie belge. L'AR a été publié fin juin 2015.

- Une seule spécialité pharmaceutique à base de cannabinoïdes est enregistrée en Belgique: Sativex® (enregistré depuis 2012).

- L'AR ne signifie pas pour autant que Sativex® sera très prochainement disponible sur le marché belge, et il est en ce moment impossible d'en prédire la date.

- Suite à cet AR, il est toutefois possible d'importer Sativex® de l'étranger. Les documents dont le pharmacien a besoin pour l'importation sont les suivants.

(1) Une prescription au nom du patient.

(2) Une déclaration du médecin [voir à ce sujet les Folia de septembre 2013].

(3) Une autorisation d'importation qui doit être demandée par le pharmacien auprès du « Service des stupéfiants » de l'AFMPS¹, vu que Sativex® est soumis à la réglementation des stupéfiants; une copie de la déclaration du médecin doit être jointe à la demande.

- L'interdiction de délivrer des préparations magistrales à base de principes actifs de cannabis reste d'application.

Quelques détails concernant la spécialité Sativex®

- Sativex® est un spray pour pulvérisation buccale à base de deux extraits de *Cannabis sativa* L. Une pulvérisation (100 µl) contient 2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) + 2,5 mg de cannabidiol (CBD).

- L'indication de Sativex® figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est le traitement symptomatique de spasticité modérée à sévère consécutive à la sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes ne répondant pas suffisamment à d'autres médicaments contre la spasticité, et chez lesquels une amélioration cliniquement significative de la spasticité a été constatée avec Sativex® pendant une période d'essai de 4 semaines. Selon le RCP, Sativex® « doit être instauré et contrôlé par un médecin spécialisé dans le traitement de cette population de patients. »

- La dose doit être fixée individuellement: on débute par une seule pulvérisation par jour, et la dose peut être augmentée après environ deux semaines, jusqu'à maximum 12 pulvérisations par jour.

1 Voir aussi le communiqué du 17/07/15 dans la rubrique "News" sur le Site Web de l'AFMPS (www.afmips.be).

Quel est le rapport bénéfice/risque du cannabis médicinal et de Sativex® dans la prise en charge de la spasticité liée à la sclérose en plaques ?²

- Dans les Folia de mars 2009, la conclusion était que les preuves concernant l'usage de cannabis chez des patients souffrant de douleurs et de spasticité dues à la SEP sont très faibles.

- Plusieurs études randomisées, contrôlées par placebo, ont été effectuées avec Sativex®, dans lesquelles Sativex® a été ajouté au traitement existant contre la spasticité. Globalement, une amélioration cliniquement significative de la spasticité est apparue chez 35 % en moyenne des patients sous Sativex® par rapport à environ 25 % sous placebo; ceci signifie donc que dans les études, 10 patients en moyenne devaient être traités par Sativex® pour constater une amélioration chez un patient supplémentaire par rapport au placebo (*Number Needed to Treat* ou NNT = 10). Les études présentent toutefois certaines limites: entre autres une courte durée (maximum 4 mois); dans certaines études, l'emploi de doses plus élevées que celles mentionnées dans le RCP; aucun bénéfice cliniquement significatif dans trois des quatre études, mais seulement dans les méta-analyses de ces études; la méthodologie spécifique de la quatrième étude ("*enrichment design*", c.-à-d. que l'étude a été menée chez des patients dont on savait qu'ils avaient bien réagi au Sativex®, ce qui peut mener à une surestimation de l'effet et à une limitation de l'extrapolation des résultats).

- Les effets indésirables les plus fréquents avec Sativex® consistent en des vertiges, de la fatigue, une désorientation, de l'euphorie, des troubles de la mémoire et des effets gastro-intestinaux; une syncope et des effets psychiatriques tels hallucinations, délires et idées suicidaires ont également été rapportés. Il convient en outre de tenir compte des contre-indications (entre autres antécédents personnels ou

familiaux de schizophrénie; allaitement), des précautions particulières (entre autres affections cardio-vasculaires sévères; épilepsie; grossesse) et d'interactions potentielles (renforcement de l'effet sédatif en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool).

- Une revue systématique d'études randomisées sur l'utilisation medicinale de cannabinoïdes (diverses préparations parmi lesquelles aussi Sativex®, et voies d'administration) dans diverses indications, est parue récemment dans le *JAMA*³. La conclusion en ce qui concerne l'utilisation dans le cadre de la spasticité liée à la SEP est que les preuves sont de "qualité modérée". Bien qu'une amélioration ait été constatée avec les cannabinoïdes dans plusieurs études, la différence par rapport au placebo n'était pas statistiquement significative dans la plupart des études. Les effets indésirables à court terme ne correspondent pas aux effets indésirables mentionnés ci-dessus. Les risques à long terme de l'utilisation de cannabis à des fins médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

Conclusion

La place du cannabis médicinal (Sativex® étant le seul médicament enregistré, situation au 25/06/15) chez des patients atteints de SEP est actuellement difficile à déterminer en pratique clinique. Les études cliniques disponibles ont des limites, et une amélioration cliniquement significative de la spasticité n'apparaîtra probablement tout au plus que chez une minorité de patients. Sur base du coût du Sativex® dans d'autres pays⁴, on peut s'attendre également en Belgique à un coût élevé par rapport au coût d'autres traitements utilisés dans la spasticité due à la SEP [voir Répertoire, chapitre 10.14.]. Dans les recommandations britanniques de NICE, l'avantage potentiel de Sativex® est reconnu chez un nombre limité de patients, mais le rapport bénéfice/risque a été jugé "négatif".

2 *Drug and Therapeutics Bulletin* 2012;50:141-4 (doi:10.1136/dtb.2012.11.0150); *La Revue Prescrire* 2014;34 :246-50 ; NICE guidelines: Multiple sclerosis (CG186; via www.nice.org.uk/guidance/cg186; directive complète via www.nice.org.uk/guidance/cg186/evidence/cg186-multiple-sclerosis-full-guideline3), octobre 2014

3 *JAMA* 2015;313:2456-73 (doi:10.1001/jama.2015.6358), avec éditorial 2431-2

4 Au Royaume-Uni, le coût s'élève à 375 euros (\pm 522 euros) pour 3 flacons de 10 ml (90 pulvérisations par flacon) [*British National Formulary*, version électronique consultée le 22/06/15]. Pour une dose de 9 pulvérisations par jour, cela revient à un coût d'environ 17,5 euros par jour.

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

- **L'empagliflozine (Jardiance®▼)**; chapitre 5.1.9.) est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal, tout comme la canagliflozine (Invonkana®, voir Folia de janvier 2015). L'effet hypoglycémiant repose sur une diminution de la réabsorption rénale du glucose, provoquant une glucosurie. Les gliflozines sont utilisées dans le diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques. Leur effet sur les complications du diabète n'est pas connu. Les effets indésirables des gliflozines consistent surtout en des infections urinaires, des candidoses vulvo-vaginales, des troubles gastro-intestinaux, une polyurie avec risque de déshydratation et d'hypotension. Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés récemment chez des patients traités par des gliflozines [voir p. 72 dans ce numéro des Folia], ce qui incite davantage encore à la prudence chez les patients à risque de déplétion volémique ou avec une diminution de la fonction rénale. Tenant compte de l'efficacité limitée des gliflozines sur le taux d'HbA1c, des incertitudes quant à leur innocuité et de l'expérience encore limitée, les gliflozines ne sont pas des antidiabétiques de premier choix.¹

- Le **daclatasvir (Daklinza®▼)**; chapitre 11.4.4.) est un nouvel antiviral proposé dans le traitement de l'hépatite C. Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine virale NS5A qui est utilisé en association à d'autres antiviraux (p. ex. peginterféron alpha, ribaviri-

rine, sofosbuvir). Les effets indésirables du daclatasvir consistent essentiellement en de la fatigue, des céphalées et des nausées. Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, ainsi qu'un inhibiteur de la P-gp, ce qui expose à des interactions (voir tableau Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). Comme avec les autres antiviraux spécifiques contre l'hépatite C, des résultats encourageants au niveau de réponse virologique ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques (taux d'éradication > 90% en association avec le sofosbuvir) mais les effets indésirables à long terme de telles associations antivirales sont encore peu connus. Vu l'expérience encore limitée et son coût très élevé, la place du daclatasvir est, comme celle des autres antiviraux contre l'hépatite C, encore très restreinte.² [Voir aussi Folia de septembre 2014]

- **α-Rix-Tetra®** et **Fluenz Tetra®▼** (chapitre 12.1.1.5.) sont deux nouveaux **vaccins tétravalents contre l'influenza**, c.-à-d. qu'ils contiennent une deuxième composante du virus de l'influenza de type B. **α-Rix-Tetra®** est un vaccin inactivé pour injection intramusculaire. **Fluenz tetra®** est un vaccin vivant atténué pour administration intranasale chez des enfants appartenant à des groupes à risque. Il existe peu d'arguments pour privilégier un vaccin tétravalent dans la situation belge, certainement chez l'adulte. En ce qui concerne la composition des vaccins influenza pour la saison 2015-2016, et pour la place des vaccins tétravalents par rapport aux vaccins

1 *Pharma Selecta* 2015, 5 via www.pharmaselecta.nl

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34:757-765

trivalents, nous vous renvoyons à l'article sur l'influenza paru dans les Folia de juillet 2015.

- Le **peginterféron bêta 1a (Plegri-dy®▼)**; chapitre 12.3.2.9.) est une forme pégylée d'interféron bêta 1a proposée dans le traitement de fond de la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions. Par rapport à la forme non pégylée, l'interféron bêta 1a pégylé, (c.-à-d. conjugué à une molécule de polyéthylène glycol), a une plus longue durée de demi-vie, ce qui permet une administration moins fréquente à raison d'une injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Les effets indésirables du peginterféron bêta 1a sont comparables à ceux des autres interférons et consistent surtout en une sensibilité accrue aux infections, des troubles généraux (syndrome grippal, fatigue), des réactions au site d'injection, des troubles neurologiques, des troubles gastro-intestinaux, des douleurs musculo-squelettiques. L'efficacité du peginterféron bêta 1a sur le taux de poussées a été démontrée dans des études comparatives par rapport au placebo, mais on ne dispose pas de données comparatives par rapport à l'interféron bêta non pégylé. Comme avec les autres immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques, aucun effet sur la progression de la maladie n'a été démontré avec le peginterféron bêta 1a.³ [Voir aussi chapitre 10.14. dans le Répertoire].

- L'**anakinra (Kineret®▼)**; chapitre 12.3.2.16.), un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1, est un immunosuppresseur proposé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate

chez les patients ne répondant pas suffisamment au méthotrexate seul. L'anakinra est déjà commercialisé depuis plusieurs années dans d'autres pays européens. L'anakinra est administré par voie sous-cutanée à raison d'une injection par jour. Des réactions au site d'injection sont très fréquentes. L'anakinra présente en outre les mêmes effets indésirables et contre-indications que les autres immunosuppresseurs. Les immunosuppresseurs peuvent être utiles chez certains patients ne répondant pas aux inducteurs de rémission (DMARD ou *disease modifying antirheumatic drugs*). Il n'est cependant pas prouvé que l'anakinra apporte une plus-value en termes d'efficacité, d'innocuité ou de facilité d'usage par rapport à d'autres antirhumatismaux tels que les inhibiteurs du TNF⁴

- L'**ibrutinib (Imbruvica®▼)**; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), une enzyme impliquée dans la croissance des cellules B normales et anormales. Il est utilisé dans certaines formes de leucémie lymphoïde chronique et de lymphomes à cellules du manteau. Les principaux effets indésirables de l'ibrutinib consistent en: allongement de l'intervalle QT, pneumonie, hémorragies, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux et douleurs musculo-squelettiques.⁵

- La spécialité **Alvesco®** est retirée du marché, et il n'existe plus de spécialité à base de **ciclésionide**. Le ciclésionide est un corticostéroïde qui était proposé en inhalation dans le traitement de l'asthme persistant.

- La spécialité **Cardiphar®** contenant **80 mg d'acide acétylsalicylique** sous forme d'une préparation non gastro-résistante

3 www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14093_PLEGRIDY_PIS_INS_Avis2_CT14093.pdf

4 *Australian Prescriber* 2004; 27:160-1; *La Revue Prescrire* 2003; 23:577; *Pharma Selecta* 2002; 18:105-7

5 *Pharma Selecta* 2015 (mei) nr 6; *Australian Prescriber* 26 June 2015

est retirée du marché. L'acide acétylsalicylique à 80 mg est encore disponible sous forme de comprimés gastro-résistants (Asa-flow®).

- Une pénurie possible d'approvisionnement des **vaccins contre l'hépatite A**

Havrix® et **Havrix Junior®** avait été signalée dans les Folia de mars 2015. La firme GSK a fait savoir que Havrix® est à nouveau disponible, mais que l'approvisionnement pour Havrix Junior® est encore limité.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

RISQUE D'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE AVEC LES GLIFLOZINES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 19/06/15]

Les gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, syn. inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ou SGLT2) représentent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Les gliflozines exercent leur effet hypoglycémiant en inhibant la réabsorption du glucose au niveau rénal, provoquant ainsi une glucosurie et une diurèse osmotique. La canagliflozine (Invokana®) et l'empagliflozine (Jardiance®) sont actuellement commercialisées en Belgique [voir "Informations récentes" dans ce numéro, Folia de janvier 2015 et chapitre 5.1.9. dans le Répertoire].

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) vient d'entamer une réévaluation des gliflozines suite à la notification après commercialisation d'une centaine de cas d'acidocétose survenus en Union européenne chez des patients traités par une gliflozine¹. La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine avait déjà formulé un avertissement à ce sujet il y a un mois².

L'acidocétose est une complication grave du diabète de type 1, moins souvent du diabète de type 2, qui nécessite presque toujours une hospitalisation urgente. Une acidocétose survient en cas de carence en insuline et de production de corps cétoniques consécutive à la métabolisation des graisses. Le risque d'acidocétose est accru en cas d'hypovolémie et de diminution de la fonction rénale. Les symptômes d'acidocétose consistent en des difficultés respiratoires, de la confusion, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une perte d'appétit et une fatigue inhabituelle. Bien que l'acidocétose diabétique s'accompagne habituellement d'une glycémie très élevée, un certain nombre de cas d'acidocétose rapportés avec les gliflozines sont survenus avec une glycémie seulement modérément élevée, ce qui peut en retarder le diagnostic et la prise en charge. Les médecins ont reçu une *Dear Doctor Letter* des firmes commercialisant les produits les informant de ce risque et de la façon de prendre en charge l'acidocétose diabétique.

1 EMA/390062/2015 via www.ema.europa.eu

2 www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm446994.htm

