

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Janvier 2016  
Volume 43  
Numéro 1

---

Nouveautés 2010, état de la  
question 5 ans plus tard

> **p. 1**

---

Informations récentes décembre 2015:  
turoctocog alfa, lédipasvir +  
sofosbuvir, nintédanib, idélalisib,  
olaparib

> **p. 8**

---

Pharmacovigilance: mirabégron  
et risque d'augmentation de la  
pression artérielle

> **p. 9**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme les années précédentes, nous revenons dans le numéro de janvier sur des médicaments mis sur le marché il y a 5 ans, pour autant qu'ils aient un impact dans la pratique générale. La place de chacun de ces médicaments selon le CBIP, ainsi que certains éléments qui valent la peine d'être mentionnés après cinq ans, sont brièvement repris en encadré. Force est de constater que, contrairement aux avis positifs émanant de nombreuses sources quant au caractère innovateur et au bénéfice représenté par ces nouveaux médicaments, le CBIP ne leur reconnaît le plus souvent qu'une place limitée au sein de l'arsenal thérapeutique. Vu leur coût plus élevé et le manque de données à long terme, il est le plus souvent préférable de n'utiliser des nouveaux médicaments que lorsque les autres options thérapeutiques déjà mises à disposition semblent insuffisantes.

**VISITEZ NOTRE SITE WEB [www.cbip.be](http://www.cbip.be) ou [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)**

### ADRESSES DE CORRESPONDANCE

#### Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)  
CBIP  
c/o Campus Heymans - Blok B, 1<sup>er</sup> étage  
De Pintelaan 185, 9000 Gent  
E-mail: [redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be)

#### Administration et problèmes techniques

CBIP  
c/o Agence Fédérale des Médicaments et  
des Produits de Santé (AFMPS)  
Eurostation, bloc II, 8<sup>ème</sup> étage  
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles  
Adresses e-mail:

[specialites@cbip.be](mailto:specialites@cbip.be) (à propos des spécialités  
reprises dans le Répertoire Commenté des  
Médicaments)

[administration@cbip.be](mailto: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](mailto: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 Paep (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman  
(Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé), H. Marsily, 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.

## NOUVEAUTÉS 2010, ÉTAT DE LA QUESTION 5 ANS PLUS TARD

Le présent article propose une mise à jour des connaissances concernant le profil d'efficacité et d'innocuité d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2010, cinq ans après leur commercialisation. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale.

Le dexkétoprofène, le fenticonazole et le frovatriptan ne sont pas abordés ici; après 5 ans, ces médicaments restent des médicaments d'imitation (« *me-too drug* »); il s'agit respectivement d'un AINS, d'un dérivé azolique et d'un triptan, avec les mêmes effets indésirables, précautions d'utilisation et interactions que les autres médicaments de leur classe.

### Chapitre 1.4.2. Éplérénone (Inspra®)

L'éplérénone, un antagoniste de l'aldostérone et diurétique d'épargne potassique, est arrivée sur le marché en 2010 pour le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 40\%$ ) après un récent infarctus du myocarde. En 2014, l'indication a été élargie au traitement de patients présentant de légers symptômes d'insuffisance cardiaque (classe NYHA II) avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection  $\leq 30\%$ ). Le CBIP estime que les antagonistes de l'aldostérone (éplérénone et spironolactone) ont une place dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant des symptômes persistants malgré un traitement standard optimal, sauf en cas de contre-indications. En l'absence de données comparatives, il n'est pas possible de déterminer si l'un de ces deux médicaments est à privilégier par rapport à l'autre.

Dans l'étude EPHEsus<sup>1</sup> menée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique (gravité non spécifiée) et une dysfonction ventriculaire gauche après un récent infarctus du myocarde, comme dans l'étude EMPHASIS-HF<sup>2</sup>, menée chez des patients présentant de légers symptômes d'insuffisance cardiaque et de dysfonction ventriculaire gauche, une diminution significative de la mortalité et de la morbidité a été constatée chez les patients qui recevaient de l'éplérénone en plus du traitement standard. On ne dispose toujours pas

d'études comparatives entre la spironolactone et l'éplérénone; des études comparatives avec d'autres médicaments dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque font également défaut [voir aussi Folia de mars 2014]. En comparaison avec la spironolactone, l'éplérénone agit de manière plus sélective au niveau des récepteurs des minéralocorticoïdes et provoquerait donc moins d'effets indésirables hormonaux tels que gynécomastie, aménorrhée et impuissance; il n'existe cependant que très peu de données cliniques confirmant cette hypothèse.

### Chapitre 1.7.1. Zofénopril (Zopranol® et Zopranol Plus®)

En 2010, deux préparations à base de l'IECA zofénopril ont été mises sur le marché. Le zofénopril en monothérapie est autorisé pour le traitement de l'hypertension et pour la prévention du remodelage du ventricule gauche après un infarctus aigu du myocarde. Une association fixe de zofénopril + hydrochlorothiazide, un diurétique, est autorisée pour le traitement de l'hypertension. Le CBIP estime que le zofénopril a une place dans les premières semaines ou les premiers mois après un infarctus aigu du myocarde. Pour le traitement à long terme de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque, des IECA ayant une efficacité avérée sur la morbidité et la mortalité sont toutefois à privilégier.

1 N Engl J Med 2003;348:1309-21

2 N Engl J Med 2011;364:11-21 (doi:1 0.1056/NEJMoa1009492)

- Après un infarctus du myocarde, le zofénopril s'est avéré efficace en prévention du remodelage ventriculaire gauche à court terme (6 semaines de traitement post-infarctus, avec une diminution de la morbidité et de la mortalité) et à moyen terme (6 mois de traitement post-infarctus, avec une diminution de la morbidité). On ne dispose pas de données en ce qui concerne l'efficacité du

zofénopril dans le traitement à long terme de l'insuffisance cardiaque en dehors du contexte d'infarctus du myocarde; cette indication n'est donc pas mentionnée dans le R.C.P.

- Dans l'hypertension, l'efficacité du zofénopril n'a été démontrée que sur le paramètre intermédiaire « diminution de la tension artérielle ». Il n'est pas prouvé que le zofénopril diminue la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

#### **Chapitre 1.12.4. Acide nicotinique + laropiprant (Tredaptive®)**

L'association d'acide nicotinique et de laropiprant, disponible depuis 2010, a été retirée du marché en 2013. Malgré un effet favorable sur les taux de cholestérol, l'association n'a pas entraîné de diminution significative du nombre d'incidents cardio-vasculaires majeurs; de plus, une incidence accrue d'effets indésirables graves non fatals (tels qu'hémorragie et faiblesse musculaire) a été constatée [voir Folia de mars 2013].

#### **Chapitre 2.1.1.2. Prasugrel (Effient®)**

Le prasugrel, un antiagrégant de la classe des thiényopyridines, a pour indication, en association à l'acide acétylsalicylique, la prévention thromboembolique artérielle chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu traités par angioplastie coronaire percutanée. Un double traitement antiagrégant par l'acide acétylsalicylique et une thiényopyridine diminue le risque de thrombose et d'évènements cardio-vasculaires après mise en place d'un stent coronaire et constitue le traitement de référence. Des données récentes confirment que, chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, le prasugrel et le ticagrélol (un autre antiagrégant), sont plus efficaces que le clopidogrel mais qu'ils sont associés à un risque accru d'hémorragies. On ne dispose pas d'études comparatives entre le prasugrel et le ticagrélol. Le CBIP estime que le clopidogrel reste le premier choix dans la prise en charge du syndrome coronarien aigu mais que le prasugrel est une option thérapeutique chez les patients traités par angioplastie coronaire percutanée et qui ne présentent pas de risque élevé d'hémorragie.

- Chez les patients avec un syndrome coronarien aigu traités par angioplastie coronaire percutanée, l'étude Triton-Timi 38 avait montré une plus grande efficacité du prasugrel par rapport au clopidogrel sur le risque d'infarctus du myocarde et de thrombose de stent, mais au prix d'un risque plus élevé d'hémorragies majeures [voir Folia de juillet 2010].

- Une revue systématique<sup>3</sup> récente confirme l'intérêt d'un double traitement antiagrégant par l'acide

acétylsalicylique et une thiényopyridine (clopidogrel, prasugrel ou ticagrélol) après angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent.

• Chez les patients qui présentent un syndrome coronarien aigu, le prasugrel et le ticagrélol sont plus efficaces que le clopidogrel mais ils sont associés à un risque accru d'hémorragies. On ne dispose pas d'études comparatives entre le prasugrel et le ticagrélol<sup>4,5</sup>.

3 *JAMA* 2013; 310: 189-98 (doi: 10.1001/jama.2013.7086)

4 *Australian Prescriber* 2014 ; 37 : 182-6

5 *Pharma Selecta* 2014; 30:75-80

- En cas d'angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent en cas d'angor sans syndrome coronarien aigu, le clopidogrel en association à l'acide acétylsalicylique reste le traitement de choix [voir Folia de juin 2014].
- Le double traitement antiagrégant est poursuivi pendant 12 mois après un syndrome coronarien aigu ou après la mise en place

d'un stent médicamenteux ou *drug eluting stent* (y compris en l'absence de syndrome coronarien aigu). Après la mise en place d'un stent classique chez des patients n'ayant pas présenté de syndrome coronarien aigu, il est recommandé de poursuivre le traitement par l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel pendant au moins un mois.

### Chapitre 3.5.5. Prucalopride (Resolor®)

Le prucalopride, un agoniste sélectif au niveau de certains récepteurs de la sérotonine (5-HT<sub>4</sub>), a été commercialisé en 2010 pour le traitement de la constipation chronique chez les femmes chez qui les laxatifs n'étaient pas suffisamment efficaces; en 2015, l'indication a été élargie à tous les adultes. Le prucalopride n'a été évalué que dans des études de courte durée ; il n'a jamais été comparé à d'autres laxatifs et il est onéreux. Dans l'attente des résultats d'une étude de longue durée évaluant l'innocuité cardiaque du prucalopride, la prudence s'impose, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'arythmies ou de coronaropathie. Le CBIP estime que le prucalopride n'a qu'une place très limitée dans la prise en charge de la constipation.

Le prucalopride a principalement été étudié chez les femmes<sup>6</sup>; seule une étude a été menée chez des hommes<sup>7</sup>. Il s'agit dans chaque cas d'études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines dans lesquelles un effet positif limité a été constaté sur le transit intestinal et les symptômes de constipation chronique. Dans une étude plus récente d'une durée de 24 semaines, le prucalopride n'a pas été plus efficace que le placebo<sup>8</sup>. Des études comparatives avec d'autres laxatifs font défaut. Vu la parenté chimique avec le cisapride qui a été retiré

du marché il y a quelques années en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, on ne peut exclure des problèmes cardiaques avec le prucalopride. Cinq ans après la commercialisation, les données en termes d'innocuité cardiaque paraissent certes encourageantes; tant que les résultats d'une étude de longue durée sur l'innocuité cardiaque du prucalopride ne sont pas connus, la prudence reste cependant de mise, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'arythmies ou de coronaropathie.

### Chapitre 5.1. Liraglutide (Victoza®) et saxagliptine (Onglyza®, Komboglyze®)

Le liraglutide et la saxagliptine sont, comme les autres antidiabétiques agissant sur le système incrétine, utilisés 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. Une étude récente avec la saxagliptine n'a pas montré de diminution ni d'augmentation des incidents cardio-vasculaires. On ne dispose toujours pas de preuves quant à un effet des médicaments agissant sur le système incrétine sur la mortalité et sur les complications à long terme du diabète. Le CBIP estime qu'il n'est pas prouvé que le liraglutide et la saxagliptine offrent une plus-value par rapport aux autres antidiabétiques agissant sur le système incrétine.

6 NICE 2010. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. NICE technology appraisal guidance 211  
 7 *Am J Gastroenterol* 2015 ;110 :741-8 (doi : 10.1038/ajg.2015.115)  
 8 *Neurogastroenterol Motil* 2015 ;27 :805-15 (doi: 10.1111/nmo.12553)

- Le liraglutide (Victoza®) et la saxagliptine (Onglyza®, en association avec la metformine Komboglyze®) sont des antidiabétiques qui augmentent l'effet de l'hormone incrépine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) par inhibition de la DPP-4. Le GLP-1 est une hormone intestinale qui stimule la sécrétion pancréatique d'insuline, diminue la libération de glucagon, ralentit la vidange gastrique et freine l'appétit, entraînant une perte de poids.

- L'effet du liraglutide et de la saxagliptine sur le taux d'HbA1c est comparable à celle des autres antidiabétiques oraux, mais leur effet sur la mortalité ou les complications à long terme du diabète n'est pas prouvé. Une étude ayant évalué l'innocuité cardio-vasculaire de la saxagliptine n'a pas montré d'augmentation

ni de diminution des événements cardio-vasculaires [voir Folia de novembre 2013].

- En ce qui concerne leur innocuité, les médicaments agissant sur le système incrépine exposent surtout à des troubles gastro-intestinaux. La possibilité d'un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas avec les antidiabétiques agissant sur le système incrépine [voir Folia de janvier 2012] n'a pas été confirmée par des données ultérieures [voir Folia de septembre 2013 et de novembre 2013] mais la prudence reste de rigueur chez les patients avec des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. Avec la saxagliptine, des atteintes hépatiques, des lymphopénies, un risque accru de fractures osseuses et d'insuffisance cardiaque ont également été décrits<sup>9</sup>.

### Chapitre 7.1.1. Propivérine (Mictonorm® et Mictonet®)

La propivérine, un anticholinergique, a été commercialisée en 2010 pour le traitement de l'incontinence d'urgence due à une instabilité vésicale; depuis octobre 2015, une dose pédiatrique est proposée. Le CBIP estime que la propivérine n'offre pas de plus-value par rapport aux autres anticholinergiques dans la prise en charge de l'incontinence d'urgence due à une instabilité vésicale.

- Chez l'adulte, les anticholinergiques semblent avoir une efficacité comparable mais limitée dans le traitement de l'instabilité vésicale, et rien ne prouve la supériorité de la propivérine par rapport aux autres anticholinergiques<sup>10</sup>. Dans une méta-analyse, le profil des effets indésirables (principalement anticholinergiques) associé à la propivérine était comparable à celui des autres

anticholinergiques, à l'exception de l'oxybutynine en comprimés à libération normale qui entraînent plus souvent une sécheresse de la bouche<sup>11</sup>.

- Chez l'enfant, la propivérine s'est avérée, dans une étude limitée, plus efficace que le placebo dans la prise en charge de l'incontinence due à une instabilité vésicale<sup>12</sup>. Il n'y a pas d'études comparatives avec d'autres médicaments.

### Chapitre 7.2.4. Association contenant des extraits de *Pygeum africanum* et d'ortie (Prostatonin®)

Une association contenant des extraits de *Pygeum africanum* et d'ortie (Prostatonin®) a été commercialisée en 2010 pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ce médicament a été enregistré selon la procédure simplifiée concernant l'usage traditionnel de certaines plantes. Il existe peu de preuves concernant l'efficacité de cette préparation. Cette association a été retirée du marché fin 2013.

9 La Revue Prescrire 2014 ; 34 :191-4

10 NICE 2013. Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women. NICE clinical guideline 171

11 PLoS ONE 2011 6(2):e16718 (doi: 10.1371/journal.pone.0016718)

12 Eur Urol 2009;55:729-36

## Chapitre 9.4. Suspension de cellules de cartilage autologues (ChondroCelect®)

ChondroCelect® contient une suspension de cellules de cartilage autologues qui ont été prélevées auparavant au niveau du cartilage sain du genou du patient, puis multipliées *in vitro*; les chondrocytes sont ensuite implantés au niveau de la lésion du genou. Depuis sa commercialisation en 2010, aucune nouvelle étude randomisée n'a été publiée. ChondroCelect® coûte cher et n'est pas remboursé en Belgique actuellement; c'est aussi le cas en France et aux Pays-Bas où le remboursement a été refusé en raison du manque de preuves concernant sa valeur thérapeutique. De même, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Royaume-Uni) estime que l'efficacité à long terme et le rapport bénéfice/risque ne sont pas encore suffisamment documentés.<sup>13</sup>

### Chapitre 10.3.4.1. Agomélatine (Valdoxan®)

Même 5 ans après sa commercialisation, il n'y a pas de données convaincantes démontrant un bénéfice clinique de l'agomélatine, un antidépresseur; des rapports d'hépatotoxicité ont en outre abouti à un certain nombre de contre-indications et de précautions. Le CBIP estime que le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine est défavorable (« Posol. - » dans le Répertoire Commenté des Médicaments). De plus, l'agomélatine est plus coûteuse que la plupart des autres antidépresseurs. Pour Valdoxan®, des « activités de minimisation des risques » supplémentaires sont exigées en ce qui concerne l'hépatotoxicité et les interactions avec les inhibiteurs du CYP1A2 (symbole ∇ au niveau de la spécialité).

Depuis sa commercialisation, l'agomélatine a fait l'objet de discussions, aussi bien en ce qui concerne son efficacité qu'en ce qui concerne ses effets indésirables.<sup>14</sup>

- Aucune nouvelle donnée convaincante concernant l'efficacité de cet antidépresseur n'a été mise à disposition depuis sa commercialisation. Les données disponibles sont de faible qualité méthodologique, et on doute du bénéfice clinique de l'agomélatine par rapport au placebo. Dans une méta-analyse d'études menées à court terme (6 à 12 semaines), publiée dans *The BMJ* en 2014<sup>14</sup>, aucune différence d'efficacité n'a été observée par rapport à d'autres antidépresseurs; certains éléments suggéraient clairement la présence

d'un biais de publication pour l'agomélatine (c.-à-d. que des résultats positifs ont une plus grande chance d'être publiés que des résultats négatifs ou non significatifs, voir Folia de septembre 2012). Il faut toutefois signaler à ce sujet que pour aucun antidépresseur, le niveau de preuves n'est optimal; les antidépresseurs n'ont en principe une place que dans les formes sévères de dépression majeure, mais même dans ces cas-là, leur bénéfice réel est difficile à évaluer [voir aussi le communiqué du 08/05/15 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web].

- En ce qui concerne le profil d'innocuité, des rapports d'hépatotoxicité ont abouti à un certain nombre de contre-indications et

13 NICE via [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) > mot-clé "ChondroCelect" (*draft guidance*, 12 mars 2015); [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1615035/en/chondrocelect-chondrocytes-autologues](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1615035/en/chondrocelect-chondrocytes-autologues) (2013); <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2011/1104-chondrocelect/ChondroCelect.pdf> (2011)

14 *La Revue Prescrire* 2014;34:143 ; *Geneesmiddelenbulletin* 2013 ;47 :73-4 en 2015 ;49 :58-9; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.:CD008851. doi: 10.1002/14651858.CD008851.pub2. ; *BMJ* 2014;348:g1888 (doi:10.1136/bmj.g1888), avec un éditorial g2157(doi:10.1136/bmj.g2157)

de précautions. L'agomélatine est entre autres contre-indiquée chez les patients insuffisants hépatiques (cirrhose, maladie hépatique

évolutive), et la fonction hépatique doit être régulièrement contrôlée [pour plus de détails, voir Folia de mai 2014].

### Chapitre 12.1.2.6. Vaccins polysaccharidiques conjugués contre 10 types de pneumocoques (PCV10, Synflorix®) et contre 13 types de pneumocoques (PCV13; Prevenar13®)

En 2010, deux vaccins polysaccharidiques conjugués contre les infections à pneumocoques ont été commercialisés pour l'immunisation des enfants et des nourrissons : un vaccin contre 10 types de pneumocoques (PCV10, Synflorix®) et un vaccin contre 13 types de pneumocoques (PCV13, Prevenar13®, incluant en plus les souches pneumococciques 3, 6A et 19A). Depuis, le PCV13 a également été autorisé pour l'emploi chez l'adulte. Le CBIP estime que la vaccination des nourrissons et des enfants avec le PCV10 ou le PCV13, et des adultes avec le PCV13, peut conférer une protection contre certaines infections à pneumocoques, mais la protection n'est que partielle et uniquement dirigée contre les sérotypes présents dans le vaccin. Même chez les personnes vaccinées, toute infection susceptible d'être due à des pneumocoques doit donc être traitée immédiatement de manière adéquate.

- Les vaccins conjugués tels que le PCV10 et le PCV13 induisent une réponse immunitaire plus forte que les vaccins non conjugués tels que le vaccin antipneumococcique à 23 valences Pneumovax23®.

- **Usage chez les nourrissons et les enfants.** Chez les nourrissons, seuls les vaccins conjugués sont utilisés; chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans présentant un risque élevé d'infections invasives à pneumocoques (p.ex. les enfants présentant une affection pulmonaire, rénale ou cardiaque chronique), le vaccin non conjugué est également utilisé. La vaccination contre les pneumocoques fait partie du schéma de vaccination de base des nourrissons et des enfants, recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) [voir Tableau 12a dans le Répertoire]. Les vaccins sont mis à disposition gratuitement par les communautés: Prevenar13® dans la Communauté française, Synflorix® dans la Communauté flamande. Le CBIP a publié un commentaire suite au remplacement de Prevenar13® par Synflorix® dans la Communauté flamande au 01/07/15: voir le

communiqué de 29/06/15 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web; l'avis révisé (mai 2015) du CSS concernant la vaccination antipneumococcique chez les enfants et les adolescents y est également discuté<sup>15</sup>.

- **Usage chez l'adulte.** Suite à la publication de l'étude CAPITA en 2015, le CSS recommande la vaccination avec le PCV13 chez tous les groupes cibles entrant en ligne de compte pour une vaccination antipneumococcique<sup>16</sup> [voir Folia d'octobre 2015]. Vu la gravité potentielle des infections à pneumocoques chez les patients à risque accru, tels que les patients immunodéprimés ou aspléniques, un bénéfice même faible de la vaccination contrebalance les risques et les coûts. Le bénéfice est toutefois difficile à évaluer au sein de cette population: il existe peu de données concernant l'efficacité, et la réponse immunitaire et la durée de protection peuvent être réduites. Dans les autres groupes cibles de la vaccination, le bénéfice, les risques et les coûts doivent être évalués au cas par cas, mais ces éléments ne sont ici non plus pas toujours disponibles.

15 [www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103440.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103440.pdf)

16 Avis « CSS 9210 », sur [www.health.belgium.be/filestore/19100960\\_FR/CSS\\_9210\\_pneumoadultes\\_light.pdf](http://www.health.belgium.be/filestore/19100960_FR/CSS_9210_pneumoadultes_light.pdf)

### Chapitre 12.3.2.13. Golimumab (Simponi®) et certolizumab (Cimzia®)

Le golimumab et le certolizumab sont des inhibiteurs du TNF. Le golimumab avait comme indications initiales en 2010 la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite ankylosante; depuis, il est également indiqué dans la colite ulcéreuse. Le certolizumab avait comme indication initiale la polyarthrite rhumatoïde; depuis, il est également indiqué dans l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite axiale (entre autre spondylarthrite ankylosante). Par manque d'études comparatives, on ne dispose pas de données fiables permettant de privilégier un inhibiteur du TNF par rapport à un autre. Certaines sources, mais pas toutes, privilégient les inhibiteurs du TNF avec lesquels il existe une plus grande expérience, à savoir l'infliximab, l'éta nercept et l'adalimumab. La facilité d'utilisation et le coût peuvent contribuer à influencer le choix. Pour tous les inhibiteurs du TNF, des « activités de minimisation des risques » supplémentaires sont exigées en ce qui concerne les risques (entre autres infections, réactions d'hypersensibilité, pathologies malignes) (symbole ∇ au niveau de la spécialité).<sup>17</sup>

### Chapitre 12.3.2.15. Ustékinumab (Stelara®)

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre une sous-unité des interleukines 12 et 23. L'ustékinumab avait comme indication initiale en 2010 le psoriasis; depuis, il est également indiqué dans l'arthrite psoriasique. Cinq ans après sa commercialisation, l'expérience avec l'ustékinumab est toujours limitée, et le profil d'innocuité n'est certainement pas plus favorable que celui des inhibiteurs du TNF. Dans de rares cas, l'ustékinumab peut provoquer un psoriasis pustuleux. Certaines sources, mais pas toutes, privilégient un inhibiteur du TNF par rapport à l'ustékinumab. Ici aussi, le coût et la facilité d'utilisation peuvent contribuer à influencer le choix. Des « activités de minimisation des risques » supplémentaires sont exigées pour l'ustékinumab en ce qui concerne les risques (entre autres infections, réactions d'hypersensibilité, pathologies malignes) (symbole ∇ au niveau de la spécialité).<sup>18</sup>

### Chapitre 17.3.1.3. Pelargonium sidoides (Kaloban®)

Un médicament contenant des extraits de *Pelargonium sidoides* (géranium du Cap) a été commercialisé en 2010 pour le traitement du rhume. Ce médicament a été enregistré selon la procédure simplifiée concernant l'usage traditionnel de certaines plantes. Cinq ans après sa commercialisation, l'efficacité de cet extrait végétal n'est toujours pas étayée, et il se pourrait que ce produit présente des problèmes d'innocuité. Le CBIP estime que *Pelargonium sidoides* n'a pas de place dans la prise en charge du rhume.

Les auteurs d'une *Cochrane Review*<sup>19</sup> ont étudié l'efficacité de *P. sidoides* dans le traitement des infections aiguës des voies respiratoires (rhume, bronchite aiguë, sinusite aiguë); une seule étude de petite taille (n = 105) a évalué le traitement du rhume banal. La qualité

17 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Search for medicines > 'certolizumab' et 'golimumab'; Pharma Selecta 2014 ;30 :75-80; Farmacotherapeutisch Kompas; La Revue Prescrire 2011;31:730 et 2014;34:412, 663 et 738

18 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Search for medicines > ustekinumab ; Pharma Selecta 2014 ;30 :75-80; La Revue Prescrire 2014;34:663. Arthrite psoriasique: La Revue Prescrire 2014;34:412; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta340>. Psoriasis : Farmacotherapeutisch Kompas; Geneesmiddelenbulletin 2011;45:121-32

19 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 10. Art. No.: CD006323 (doi: 10.1002/14651858.CD006323.pub3)

des études est faible et il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité éventuelle de *P. sidoides*.

En Allemagne, où l'on a fréquemment recours à la phytothérapie, des cas d'hépatotoxicité sévère ont été rapportés chez des patients traités par *P. sidoides*; un lien causal n'est toutefois

pas clair<sup>20,21</sup>. L'Agence allemande des médicaments a décidé en 2012 qu'une étude PASS (*Post Authorisation Safety Study*) devait être menée concernant le profil d'innocuité de *P. sidoides*; les résultats de cette étude ne sont pas encore connus à l'heure actuelle.

20 *Revue Prescrire* 2012;32 (344):428

21 *EMA Assessment report* 20 november 2012 : EMA/HMPC/560962/2010

## INFORMATIONS RÉCENTES DÉCEMBRE 2015

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

- Le **turoctocog alfa (NovoEigh®▼)**, chapitre 2.2.1.) est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation qui a pour indication le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.

- L'association **lédipasvir + sofosbuvir (Harvoni®▼)**, chapitre 11.4.4.) est une association fixe d'antiviraux à action directe (c.-à-d. ciblant des étapes spécifiques du cycle du virus de l'hépatite C), qui a pour indication le traitement de l'hépatite C chronique. Le sofosbuvir est un inhibiteur nucléotidique de l'ARN polymérase du VHC qui est déjà disponible sous le nom de spécialité Sovaldi®. Le lédipasvir est un inhibiteur de protéases spécifiques du VHC. Les principaux effets indésirables de cette association consistent en fatigue, céphalées, insomnie, augmentation des lipases, hypertension artérielle et myalgies. Le lédipasvir et le sofosbuvir sont des substrats de la

P-gp; le lédipasvir est aussi un inhibiteur de la P-gp (*voir tableau Id dans l'Introduction du Répertoire*). Par ailleurs, des bradycardies et des troubles de la conduction cardiaque ont été rapportés en cas de traitement concomitant avec l'amiodarone. Comme avec les autres antiviraux à action directe contre l'hépatite C, des résultats encourageants au niveau de la réponse virale ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques (taux d'éradication > 90%), mais ces études n'ont pas été conçues pour évaluer l'efficacité sur les complications de l'hépatite C, et l'innocuité à long terme n'est pas établie. Tenant compte du coût très élevé de ces traitements, il est préférable que leur utilisation reste très restreinte [voir aussi Folia de septembre 2014].<sup>1</sup>

- Le **nintédanib (Ofev®▼)**, chapitre 13.7.) est un inhibiteur de tyrosine kinases qui a pour indication le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Ses principaux

1 *La Revue Prescrire* 2015; 35: 732-8; *Australian Prescriber* 2015 ; 38 :217-25

effets indésirables consistent en une diarrhée, des troubles gastro-intestinaux et une hépatotoxicité. Dans les études cliniques, le nintédanib a entraîné une légère amélioration de la fonction respiratoire, mais aucun effet n'a été démontré sur l'aggravation à long terme de la fibrose, ni sur la mortalité. Il s'agit d'un médicament orphelin.<sup>2</sup>

- **L'idélalisib (Zydelig®▼**, chapitre 13.7.) est un inhibiteur d'une kinase qui a pour indication le traitement de certaines formes de leucémie lymphoïde chronique et de lymphome folliculaire. L'idélalisib expose à des effets indésirables parfois graves, notamment digestifs avec diarrhée et colite

sévère, hépatiques, pulmonaires et cutanés. L'idélalisib est un inhibiteur du CYP3A4 et un substrat de la P-gp (voir tableau Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire).<sup>3</sup>

- **L'olaparib (Lynparza®▼**, chapitre 13.8.) est un inhibiteur des polymérase qui a pour indication le traitement de certains cas avancés de cancer de l'ovaire. L'olaparib expose à une toxicité hématologique, des troubles gastro-intestinaux, de la dysgueusie et une tératogénicité. L'olaparib est substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir tableau Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). Il s'agit d'un médicament orphelin.

2 DTB 2015; 7: 78-81

3 La Revue Prescrire 2015; 35:808-9; Pharma Selecta 2015; 31:34-8

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### MIRABÉGRON ET RISQUE D'AUGMENTATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Le mirabégron (Betmiga®) est un agoniste des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques indiqué dans le traitement symptomatique de l'urgence mictionnelle et de l'incontinence urinaire par impériosité [voir Folia de novembre 2013]. Suite à la notification après commercialisation de cas d'hypertension artérielle grave, ainsi que de quelques cas de crise hypertensive et d'évènements vasculaires cérébraux et cardiaques pour lesquels un lien causal avec le mirabégron ne peut être exclu, l'Agence Européenne des Médi-

caments (EMA) a décidé que ce médicament est désormais contre-indiqué chez les patients ayant une hypertension sévère non contrôlée (pression artérielle systolique  $\geq 180$  mmHg et/ou diastolique  $\geq 110$  mmHg). Il est recommandé de contrôler la pression artérielle avant d'instaurer le traitement et régulièrement pendant le traitement. Le RCP de Betmiga® a été adapté dans ce sens.<sup>1</sup> Lorsque le patient développe une hypertension, il est recommandé d'interrompre le traitement par le mirabégron.

1 Voir aussi DHPC (Dear Healthcare Professional Communication) via [www.afmips.be](http://www.afmips.be) > Usage humain > Pharmacovigilance > Lettres aux professionnels > Betmiga (lettre du 07/09/2015)

