

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Octobre 2016
Volume 43
Numéro 9

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

> **p. 73**

Place d'un traitement inhalé chez les jeunes enfants en pratique ambulatoire. Partie 1: bronchiolite

> **p. 76**

Informations récentes septembre 2016: lévosimendan, phényléphrine i.v., alirocumab, évolocumab, nétupitant i.v. palonosétron, olodatérol

> **p. 78**

En bref: benzodiazépines et risque de démence

> **p. 80**

Bon à savoir: testez vos connaissances à propos du contenu des Folia, et, pour les médecins, gagnez des points d'accréditation

> **p. 80**

Pharmacovigilance: effets à long terme de l'utilisation de diéthylstilbestrol (DES) pendant la grossesse

> **p. 81**

**À PARTIR DE 2017:
PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER**

> Inscription pour la version électronique sur www.cbip.be

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Les quinolones doivent être utilisées avec parcimonie: elles risquent de perdre leur efficacité à cause du développement de résistance, alors qu'elles jouent un rôle essentiel dans certaines situations spécifiques. Le développement de résistances est favorisé par le fait qu'elles sont utilisées trop fréquemment dans des cas où elles ne sont pas indiquées. Elles n'ont par exemple qu'une place très limitée dans le traitement des infections aiguës des voies respiratoires. C'est pourquoi le présent numéro attire encore une fois l'attention entre autres sur ce point, à l'occasion de publications récentes concernant l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires.

Certaines années plus que d'autres, les épidémies d'infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) peuvent provoquer des cas de bronchiolite chez les jeunes enfants. Le rôle des médicaments, et plus particulièrement des médicaments inhalés, n'est pas toujours clair dans ces cas. Ce rôle s'avère limité, ce qui ne veut certainement pas dire que rien ne peut ou ne doit être fait. Le présent numéro se penche donc sur la prise en charge de la bronchiolite en pratique ambulatoire.

Souhaitez-vous tester vos connaissances sur le contenu des Folia et éventuellement obtenir ainsi des points d'accréditation? Vous pouvez le faire grâce aux «modules E-learning», à propos desquels vous trouverez des informations dans le présent numéro.

Le présent numéro vous propose en outre la rubrique classique des «Informations récentes», et dans la rubrique de «Pharmacovigilance», nous abordons la problématique du DES et de la grossesse.

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 Université Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé), H. Marsily, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
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.

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

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en pratique ambulatoire. Cette année, une attention particulière est portée sur la place limitée des quinolones dans les infections aiguës des voies respiratoires, et sur la place limitée de l'antibiothérapie dans l'otite moyenne aiguë. La problématique de la résistance est également discutée.

Quinolones

En raison de leurs effets indésirables et afin de limiter l'apparition de résistances, l'usage des quinolones doit être restrictif.

La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) souligne le fait que chez la plupart des patients atteints de sinusite aiguë et dans la plupart des cas d'exacerbation aiguë de bronchite chronique d'origine bactérienne chez les patients atteints de BPCO, les avantages des quinolones ne contrebalancent pas leurs risques. Les risques suivants sont cités: atteintes tendineuses allant jusqu'à la rupture du tendon, neuropathie périphérique qui n'est parfois que lentement réversible ou parfois irréversible, et des effets indésirables centraux tels qu'hallucinations et confusion. En Belgique aussi, les qui-

nolones n'ont qu'une place limitée en pratique ambulatoire, et leur usage doit être restrictif en raison des risques cités ci-dessus, mais également pour limiter l'apparition de résistances. Dans les infections des voies respiratoires (pneumonie, rhinosinusite, exacerbations de BPCO), parmi les quinolones seule la moxifloxacine a une place, et ce uniquement dans les rares cas d'allergie aux pénicillines médiée par des IgE et, en cas de pneumonie, aussi lors de la résistance avérée de pneumocoques à la pénicilline [voir Guide de BAPCOC sur les antibiotiques, 2012 et Répertoire, chapitre 11.1.5.].

Otite moyenne aiguë

La place des antibiotiques dans l'otite moyenne aiguë est limitée. Chez la plupart des enfants, une prise en charge symptomatique avec expectative vigilante est la meilleure option.

Un article récent dans *La Revue Prescrire* rappelle que l'évolution d'une otite moyenne aiguë est généralement spontanément favorable endéans quelques jours. La prise en charge vise en premier lieu le traitement de la douleur et de la fièvre (avec le paracétamol comme premier choix) et, chez un grand nombre d'enfants, une expectative vigilante avant d'instaurer un antibiotique est la meilleure option [en ce qui concerne l'otite moyenne aiguë, voir aussi les Folia d'octobre 2009]. Selon BAPCOC (Guide sur les antibiotiques,

2012), les antibiotiques (avec l'amoxicilline comme premier choix) sont seulement indiqués dans les circonstances suivantes.

- Les enfants de moins de 6 mois (dès que le diagnostic a été posé).
- Les enfants âgés de 6 mois à 2 ans lorsque l'enfant est très malade ou lorsque la maladie évolue anormalement (aucune amélioration après 2 jours et diagnostic confirmé par examen clinique).
- Les enfants de plus de 2 ans en l'absence d'amélioration après 3 jours, en cas de

récidive dans les 12 mois ou si l'enfant est gravement malade.

- En présence de facteurs de risque (entre autres diminution de l'état général).
- En cas d'otorrhée persistante.

Les antibiotiques sont surtout efficaces sur le soulagement de la douleur et la résolution de la fièvre chez les enfants de moins de 2 ans souffrant d'otite bilatérale et chez les enfants atteints d'otorrhée.

Le problème de la résistance

Une grande attention est portée sur le problème de la résistance au niveau mondial. Une attention particulière est accordée ici brièvement à trois des piliers de la prise en charge de cette problématique: usage plus rationnel des antibiotiques, développement de nouveaux antibiotiques et diminution de l'usage des antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires.

- Usage plus rationnel des antibiotiques

- En 2014, BAPCOC a fixé l'objectif de diminuer de moitié l'usage global des antibiotiques dans le secteur ambulatoire en Belgique d'ici 2025 [voir Folia d'octobre 2015]. L'usage d'antibiotiques reste trop élevé surtout en cas d'infections aiguës non compliquées des voies respiratoires (qui sont presque toujours spontanément résolutive). Cela ne vaut pas uniquement pour l'Europe; dans une publication récente, il a été évalué qu'aux Etats-Unis, pendant la période 2010-2011, environ la moitié des prescriptions d'antibiotiques pour infection aiguë des voies respiratoires en pratique ambulatoire étaient probablement injustifiées.
- Dans un "Infospot" récent, l'INAMI a publié les données de Pharmanet de 2014 concernant l'usage d'antibiotiques en ambulatoire (systémique et local dans l'œil) chez l'enfant. Les antibiotiques les plus souvent utilisés par voie systémique restent les suivants: amoxicilline > amoxicilline + acide clavulanique > macrolides, avec pour chacun d'eux une faible diminution par rapport à 2012 (diminution de 8%, 15% et 6% respectivement). Cette diminution est encourageante, mais l'usage d'amoxicilline + acide clavulanique reste trop élevé, compte tenu de l'indication limitée en pratique ambulatoire (voir Guide

de BAPCOC sur les antibiotiques, 2012 et Répertoire, chapitre 11.1.1.1.3.].

- Chez un patient atteint d'une infection aiguë des voies respiratoires pour laquelle des antibiotiques ne sont pas indiqués, une bonne stratégie consiste à ne pas remettre de prescription au patient et à lui demander de revenir en l'absence d'amélioration dans le délai attendu ou en cas d'aggravation des symptômes. Une autre stratégie est la "prescription différée" [voir Folia d'octobre 2014]. Cette stratégie permet également de diminuer l'usage des antibiotiques, et constitue par ailleurs une manière de diminuer l'anxiété éventuelle du médecin et du patient de passer à côté d'une infection potentiellement sévère. De plus, une étude récente montre que prescrire moins d'antibiotiques pour des infections aiguës des voies respiratoires n'est pas associé à une augmentation significative du nombre de complications sévères. Au Royaume-Uni, des dossiers médicaux électroniques de patients issus d'environ 600 pratiques de médecine générale ont été utilisés pour examiner si des complications sévères (e.a. pneumonie, abcès péritonsillaire, mastoïdite, empyème, méningite bactérienne, abcès intracrânien) survenaient plus fréquemment dans les pratiques à "faible" pourcentage de prescriptions d'antibiotiques (défini comme < 44 % des consultations pour infec-

tions aiguës des voies respiratoires) que dans celles avec un nombre “élevé” de prescriptions ($\geq 58\%$). Une pneumonie et un abcès péritonsillaire survenaient un peu plus fréquemment, mais pas les autres complications. Les chercheurs ont calculé qu’en diminuant de 10 % le nombre de prescriptions d’antibiotiques dans une pratique moyenne au Royaume-Uni (7.000 patients), un cas supplémentaire de pneumonie apparaîtrait par an, et un cas supplémentaire d’abcès péritonsillaire par tranche de 10 ans. Bien que ce type d’étude ne puisse fournir de preuves définitives en raison de diverses sources d’erreurs possibles, et vu le fait que les résultats ne peuvent pas être extrapolés d’emblée à la situation belge par exemple, les résultats soutiennent quand même le fait qu’un nombre moins élevé de prescriptions d’antibiotiques est sans danger, à condition de rester attentif à la présence de facteurs de risque et de signaux d’alarme.

– *Le développement de nouveaux antibiotiques*

Ces dernières années, quelques nouveaux antibiotiques ont été commercialisés (en Belgique: ceftaroline, fidaxomicine, bédacouline), et d’autres sont attendus (autorisés mais pas encore commercialisés, p.ex. dalbavancin, tédizolid, oritavancin, ceftolozane + tazobactam, ceftazidime + avibactam). Bien que les nouveaux antibiotiques peuvent être très importants pour combattre les micro-organismes résistants pendant les prochaines années, certaines remarques critiques sont toutefois faites à propos de ces nouveautés. Ainsi, il a par exemple été signalé que la plupart de ces nouveaux antibiotiques ne sont pas innovants mais s’ajoutent aux groupes déjà existants, et qu’ils n’offrent qu’une plus-value limitée dans la lutte contre les micro-organismes résistants. En outre, il n’y a actuellement pas d’arguments en faveur d’un bénéfice de ces nouveaux mé-

dicaments en termes de morbidité et de mortalité chez les patients présentant des infections causées par des germes multirésistants.

– *Diminution de l’utilisation des antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires*

L’usage inapproprié et à large échelle d’antibiotiques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (c.-à-d. les animaux utilisés dans la production de la viande, du lait ou des œufs) peut mener à la propagation de germes résistants, également chez l’homme (transmission surtout par la chaîne alimentaire, p.ex. après consommation de viande contaminée mais également transmission de germes résistants par voie respiratoire à des personnes qui sont en contact étroit avec des animaux (p.ex. éleveurs, vétérinaires). Des initiatives sont prises au niveau mondial, aussi en Belgique, pour diminuer l’emploi des antibiotiques dans ce secteur également. Ainsi, un AR récent interdit d’administrer aux animaux des antibiotiques qui s’avèrent importants pour l’homme (fluoroquinolones, céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération) lorsqu’il ne peut pas être démontré que d’autres antibiotiques sont inefficaces. Un autre exemple est celui de la colistine qui, ces dernières années, est utilisée sous forme de colistiméthate dans la médecine humaine pour certaines infections sévères causées par des germes Gram négatif multirésistants. Un avis récent de l’Agence européenne des médicaments (EMA) appelle à limiter fortement l’usage de la colistine pour le bétail; ceci fait suite à la détection d’un nouveau mécanisme de résistance plasmidique pour *E. coli*, avec risque de propagation rapide des souches résistantes, également chez l’homme, et avec risque de transmission de la résistance vers d’autres germes Gram négatif.

Note: les références sont disponibles sur notre site Web.

PLACE D'UN TRAITEMENT INHALÉ CHEZ LES JEUNES ENFANTS EN PRATIQUE AMBULATOIRE. PARTIE 1: BRONCHIOLITE

- La bronchiolite, généralement provoquée par une infection à virus respiratoire syncytial (VRS), est une affection fréquente chez les jeunes enfants, dont l'évolution peut être grave en particulier chez les très jeunes enfants et en présence de facteurs de risque (entre autres prématurité, maladie pulmonaire chronique).
- Le traitement de la bronchiolite consiste en premier lieu à prendre des mesures de soutien (hydratation adéquate, éventuellement oxygénothérapie). En pratique ambulatoire, il est essentiel d'identifier les enfants présentant des facteurs de risque d'une bronchiolite à évolution grave, et de reconnaître les symptômes d'alarme nécessitant le renvoi vers un spécialiste (avec éventuellement une admission immédiate en service d'urgence).
- Aucun bénéfice par rapport au placebo n'a été démontré pour les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni pour la corticothérapie inhalée.
- Chez les enfants âgés de plus de 1 an, il est souvent difficile de distinguer la bronchiolite du wheezing d'origine virale ou de l'asthme au stade précoce; dans ces derniers groupes d'enfants, les bronchodilatateurs par voie inhalée, et parfois aussi la corticothérapie inhalée, sont en revanche indiqués.

Le présent article traite de la place, en pratique ambulatoire, du traitement par inhalation (corticostéroïdes, bronchodilatateurs) de la bronchiolite chez les jeunes enfants. Les traitements autres que inhalés ne sont que brièvement abordés. Un prochain numéro des Folia se penchera sur la place du traitement inhalé en pratique ambulatoire (corticostéroïdes, bronchodilatateurs), dans le wheezing chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 ans).

Chez les jeunes enfants, il est très important, indépendamment de l'instauration éventuelle d'un traitement médicamenteux, de créer un environnement sécurisant et de veiller, en tant que professionnel de la santé ou parent, à ne pas transférer son stress à l'enfant ce qui peut contribuer à une augmentation significative des symptômes.

- La bronchiolite est une affection survenant chez les jeunes enfants (surtout en dessous de l'âge de 1 an, le plus souvent entre 3 et 6 mois) qui débute par un rhume banal, mais qui est

susceptible d'évoluer dans les 3 à 5 jours vers des signes cliniques plus graves: toux excessive, gêne respiratoire, difficulté à boire, irritabilité, wheezing et/ou crépitations et – chez les très jeunes enfants – apnée; en particulier chez les très jeunes enfants et en présence de facteurs de risque (voir Tableau 1), la maladie peut connaître une évolution grave. La bronchiolite est généralement provoquée par le virus respiratoire syncytial (VRS). La toux disparaît chez 90 % des enfants dans les 3 semaines.

- Il n'y a pas de traitement étiologique de la bronchiolite. Le traitement consiste à prendre des mesures de soutien (hydratation adéquate, éventuellement oxygénothérapie).

- La prise en charge de la bronchiolite en pratique ambulatoire est orientée vers le diagnostic, l'identification des enfants présentant des facteurs de risque d'une bronchiolite à évolution grave (voir Tableau 1) et la reconnaissance des symptômes d'alarme nécessitant le renvoi vers un spécialiste (avec éventuellement hospitalisation immédiate

en service d'urgence ou appel du numéro d'urgence 112) (voir Tableau 2). Lorsque l'on décide d'adopter « l'expectative vigilante », les parents doivent être informés de façon à pouvoir reconnaître les signes d'une aggravation (voir Tableau 3).

Tableau 1. Facteurs de risque importants d'une bronchiolite à évolution grave (source : NICE)

- Maladie pulmonaire chronique (y compris dysplasie bronchopulmonaire).
- Cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.
- Âge < 3 mois.
- Prématurité, en particulier < 32 semaines de grossesse.
- Maladies neuromusculaires.
- Immunodéficience.

Tableau 2. Symptômes d'alarme et critères pour hospitalisation immédiate (Source : NICE)

- Apnée.
- Altération de l'état général.
- Difficultés respiratoires sévères (p.ex. plus de 70 respirations par minute).
- Cyanose centrale.
- Saturation en oxygène < 92 %.

Tableau 3. Signes indiquant une dégradation (Source : NICE)

- Gêne respiratoire (p.ex. battement des ailes du nez).
- Diminution des apports hydriques (50 à 75% de la prise normale) ou diminution de la diurèse (p.ex. pas de linge mouillé pendant 12 heures).
- Apnée ou cyanose.
- Épuisement (p.ex. l'enfant ne répond pas aux stimuli normaux, ou se réveille seulement après des stimuli de longue durée).

- Dans des études cliniques menées chez des enfants atteints de bronchiolite, on n'a pas pu démontrer de bénéfice clair par rapport au placebo pour les bronchodilatateurs inhalés

ni pour la corticothérapie inhalée en termes d'amélioration symptomatique, de pronostic ou du risque ou de la durée d'hospitalisation. Ces traitements n'ont donc pas de place dans la prise en charge ambulatoire de la bronchiolite.

- Chez les enfants plus âgés (à savoir les enfants âgés de plus de 1 an), il est souvent difficile de distinguer la bronchiolite du wheezing d'origine virale ou de l'asthme au stade précoce. Un diagnostic de wheezing d'origine virale ou d'asthme au stade précoce est plus probable en présence d'antécédents personnels ou familiaux d'atopie, de wheezing sans crépitations, ou d'épisodes récidivants de wheezing; chez ces enfants, les bronchodilatateurs inhalés, et parfois aussi la corticothérapie inhalée, ont une place (voir l'article « Place d'un traitement inhalé chez les jeunes enfants en pratique ambulatoire. Partie 2: wheezing ») qui paraîtra dans un prochain numéro des Folia).

- Autres traitements que le traitement inhalé

- Il n'y a pas de place pour l'antibiothérapie (sauf en cas de surinfection bactérienne), ni pour les antitussifs (contre-indiqués) ou la kinésithérapie.

- Le palivizumab a une place limitée dans la prévention d'une infection à VRS, à savoir chez certains enfants à risque élevé (prématurité, cardiopathie, besoin en oxygène en dessous de l'âge de 2 ans). Le remboursement (en milieu hospitalier) est soumis à des conditions strictes.

Références importantes

- NICE Clinical Guidance NG9 (2015), via www.nice.org.uk/guidance/ng9;
- BAPCOC: Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire (2012): « Bronchiolite »;
- *La Revue Prescrire* 2015;35:770-1;
- *NEJM* 2016;374:62-72 (doi :10.1056/NEJM-ra1413456)

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

- Le **lévosimendan (Simdax®▼)**, chapitre 1.3.3.) exerce un effet inotrope positif et possède des propriétés vasodilatatrices, tout comme la milrinone. Le lévosimendan a pour indication le traitement de courte durée de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels. La place du lévosimendan dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque n'est pas claire et semble très limitée en raison du risque d'effets indésirables graves (arythmies ventriculaires, hypotension, ischémie myocardique). Il n'y a pas d'argument en faveur d'un effet favorable sur la survie¹

- **Phényléphrine Aguetant®** (chapitre 1.9.) est une **solution intraveineuse de phényléphrine**, un sympathicomimétique, qui a pour indication le traitement de l'hypotension au cours d'une anesthésie. Son effet vasoconstricteur est plus faible que celui de la noradrénaline mais de plus longue durée. Les principaux effets indésirables de la phényléphrine consistent en bradycardie, hypertension artérielle, nausées et vomissements. La prudence s'impose chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique (en raison de la diminution possible du débit cardiaque), et chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère (en raison de l'augmentation de la post-charge). La phényléphrine est aussi utilisée localement comme mydriatique (voir 16.4.), et par voie nasale ou orale dans le traitement de la congestion nasale (voir 17.3.).¹

- **L'alirocumab (Praluent®▼)** et **l'évolocumab (Repatha®▼)** sont les premiers représentants d'une nouvelle classe d'hypolipémiants : les inhibiteurs de la PCSK9 (chapitre 1.12.7.). Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9, une enzyme impliquée dans la régulation des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol. L'alirocumab et l'évolocumab ont pour indication « l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipémiants chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-cholestérol, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association à d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. »

L'évolocumab a aussi pour indication « le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ».

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont administrés par voie sous-cutanée à raison d'une injection toutes les deux semaines (parfois 1x par mois pour l'évolocumab). Les principaux effets indésirables rapportés consistent en des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires. L'expérience avec les inhibiteurs de la PCSK9 est toutefois très limitée et on ne connaît pas leurs effets indésirables à long terme.

1 Martindale-The Complete Drug Reference, 38th edition 2014

Dans les études cliniques, l'alirocumab et l'évolocumab ont entraîné une réduction marquée (environ 60%) des taux de LDL-cholestérol (critère d'évaluation intermédiaire) mais il n'existe pas de données quant à un effet sur la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire. Les études dont on dispose actuellement sont de courte durée (maximum 1,5 ans) et ne permettent pas d'évaluer le profil d'innocuité et d'efficacité de médicaments destinés à un usage chronique. Ces deux médicaments ont été évalués principalement chez des patients qui recevaient en outre un traitement par statine, et il n'y a pas d'études comparatives entre les inhibiteurs de PCSK9 et les statines, les seuls médicaments hypolipidémiants dont il a été clairement prouvé jusqu'à présent qu'ils ont un impact favorable sur la morbidité et la mortalité. Une affection cardio-vasculaire est une maladie multifactorielle évoluant à long terme et on n'a jamais démontré de lien causal entre une diminution du taux de LDL-cholestérol et une diminution du risque cardio-vasculaire. Les résultats d'études avec critères d'évaluation forts (mortalité et morbidité cardio-vasculaires) seront disponibles au plus tôt fin 2017 [voir aussi communiqué du 05/08/15 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]. Le coût de ces médicaments est très élevé (environ 90 fois le coût d'une statine). Un remboursement est actuellement prévu par l'INAMI pour Praluent® pour certaines formes d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, sous certaines conditions (voir www.cbip.be

ou www.inami.be, situation au 28/09/16). En raison des nombreuses incertitudes et de leur coût, la place des inhibiteurs de la PCSK9 est donc très limitée.³

- L'association **nétupitant + palonosétron (Akynzeo®▼** ; chapitre 3.4.4.) est une association d'antiémétiques, à usage oral, qui a pour indication la prévention des nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement ou modérément émétisantes. Le nétupitant est un antagoniste NK₁, tout comme l'aprépitant (voir 3.4.3.). Le palonosétron est un antagoniste 5HT₃ qui est aussi disponible en solution intraveineuse (voir 3.4.2.). Les effets indésirables sont ceux des antagonistes 5HT₃ et des antagonistes NK₁ (surtout céphalées, constipation). Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4. En cas de traitement concomitant par la dexaméthasone orale utilisée comme anti-émétique, la dose de dexaméthasone doit être diminuée de 50%.

- L'**olodatérol**, un β₂-mimétique à longue durée d'action inhalé qui est déjà disponible en association avec le tiotropium (Spiolto®, chapitre 4.1.3.), est maintenant disponible en monothérapie (**Striverdi®**, chapitre 4.1.1.2.) pour le traitement de la BPCO. Des études comparatives avec le formotérol n'ont pas montré de différence en termes de mortalité ou de réduction des exacerbations. La plus longue durée d'action de l'olodatérol permet toutefois une prise quotidienne, comme pour l'indacatérol.⁴

3 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 326-31 et 36:331; *DTB* 2016; 54: 18-21; *Pharm Sel* 2016; 32:22-5

4 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 437-43

- Il n'est pas prouvé qu'il existe un lien entre l'utilisation de **benzodiazépines et le risque de démence**. Certaines études observationnelles¹ ont montré un lien entre l'utilisation prolongée de benzodiazépines et l'apparition d'une démence chez la personne âgée, mais d'autres études observationnelles, dont une étude de cohorte récente², ont donné des résultats contradictoires. Cette étude de cohorte a évalué le risque d'apparition d'une démence dans une population âgée (3434 participants de plus de 65 ans, sans démence préexistante) en fonction de la dose totale cumulée de benzodiazépines (*total standardized daily dose*, TSDD) sur une période de 10 ans. Les résultats indiquent une légère augmentation du risque de démence chez les personnes avec une faible consommation de

benzodiazépines (< 120 TSDD) mais pas chez les personnes avec une consommation élevée de benzodiazépines (> 120 TSDD). Ces résultats ne permettent donc pas d'établir un lien causal entre l'utilisation de benzodiazépines et le risque de démence. Le fait que des études observationnelles donnent des résultats contradictoires n'est pas surprenant vu leurs méthodologies différentes et l'existence probable de facteurs confondants (p.ex. comorbidités, traitements concomitants). Vu les effets indésirables bien connus des benzodiazépines (sédation exagérée, troubles de la mémoire et de la concentration, confusion, risque de chute, dépendance), leur utilisation dans cette population vulnérable requiert la plus grande prudence même sans preuve d'un lien causal avec la démence.

1 *BMJ* 2014;349:g5205 (doi: 10.1136/bmj.g5205) avec un éditorial *BMJ* 2014 ; 349 :g5312 (doi :10.1136/bmj.g5312)],

2 *BMJ* 2016 ; 352 :i90 (doi : 10.1136/bmj.i90)

Bon à savoir

TESTEZ VOS CONNAISSANCES À PROPOS DU CONTENU DES FOLIA, ET, POUR LES MÉDECINS, GAGNEZ DES POINTS D'ACCREDITATION

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 25/07/16]

Depuis quelque temps il est possible de gagner des points d'accréditation auprès de l'INAMI en suivant une formation complémentaire "à distance", sans devoir être présent à l'une ou l'autre activité de formation accréditée. Pour ce faire, des "modules E-learning" ont été développés.

Pour les numéros des Folia publiés à partir de 2015, des modules E-learning permettant de gagner des points d'accréditation sont disponibles. Ces modules, élaborés sur base des articles des Folia, sont mis à disposition par *excellencis*®, une organisation qui offre une formation pour

les médecins et autres professionnels de la santé dans différents pays. Les modules de formation basés sur des articles des Folia mais également un nombre d'autres modules, peuvent être consultés gratuitement après inscription et connexion sur www.excellencis.org; pour pouvoir obtenir des points d'accréditation sur base de ces modules, il est nécessaire de s'abonner auprès de *excellencis*®. En ce qui concerne les modules Folia, une accréditation est en ce moment seulement possible pour les médecins. Les dispositions nécessaires sont prises pour l'accréditation des pharmaciens.

EFFETS À LONG TERME DE L'UTILISATION DE DIÉTHYLSTILBESTROL (DES) PENDANT LA GROSSESSE

Le diéthylstilbestrol (DES) est un estrogène synthétique, classé comme « perturbateur hormonal » (*endocrine disruptor*¹). Entre les années '40 et '70, le DES a été prescrit à des femmes enceintes en pensant que cela permettait de prévenir des fausses-couches. Déjà au cours des années '50, il y avait des indications de la non efficacité du DES dans cette indication, ce qui fut confirmé ultérieurement. Au début des années '70 il est apparu, sur base de rapports de cas et d'études de cohortes, que les filles de femmes traitées par le DES avaient un risque accru d'adénocarcinome à cellules claires (*clear-cell adenocarcinoma*) du vagin et du col et, dans les années qui ont suivi, le DES a été interdit dans la plupart des pays. Il est ressorti d'autres études de cohortes que l'exposition *in utero* au DES conduisait également à plusieurs autres risques, aussi bien chez les filles (anomalies au niveau de l'épithélium du vagin telles que adénose vaginale, ectropion cervical et problèmes de reproduction tels que avortements spontanés, grossesse extra-utérine, accouchement prématuré, légère diminution possible de la fertilité) que chez les fils (anomalies au niveau des testicules et de l'épididyme, probablement sans effet sur la fertilité). Plus récemment, sur base d'études de cohortes, il a été suggéré que les fils de femmes exposées *in utero* (donc les petits-fils de femmes traitées par le DES) ont un risque accru d'hypospadias, mais on ne dispose pas de preuves claires [voir Folia juin 2003 et février 2012].

Encore en 2016, les effets à long terme du DES continuent à justifier de l'attention. En effet, les anomalies chez les hommes et les femmes qui ont été exposés *in utero* surviennent parfois seulement après plusieurs décennies. Un suivi de trois études de cohortes (avec d'une part un groupe de femmes exposées *in utero* au DES, et d'autre part un groupe de femmes non exposées, suivis depuis les années '70) a été publié en 2011. Les résultats renforcent le lien entre le DES et les risques décrits ci-dessus, et suggèrent aussi un risque accru d'autres complications liées à la grossesse telles que mortinaissance et mortalité néonatale, ménopause précoce, cancer du sein après l'âge de 40 ans et néoplasie intra-épithéliale du col de haut grade (CIN2 ou supérieur). Il est possible que de nouveaux risques de santé soient découverts dans le futur. Les petits-enfants de femmes qui ont pris du DES nécessiteront encore une attention accrue pendant des années.

Il reste important de signaler au centre de pharmacovigilance les effets dont on suspecte qu'ils pourraient avoir un lien avec le DES. Le site du « DES centrum » aux Pays-Bas (www.descentrum.nl) fournit des informations utiles aux professionnels de la santé concernant le suivi des filles et fils du DES.

Note: les références sont disponibles sur notre site Web.

1 Des perturbateurs hormonaux sont des substances chimiques qui influencent négativement la régulation hormonale chez l'humain et l'animal.

