

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

- **Trinomia**® (chapitre 1.16.) est une première association fixe regroupant dans une même gélule l'**acide acétylsalicylique** (100 mg), l'**atorvastatine** (20 mg) et le **ramipril** (2,5 mg, 5 mg ou 10 mg). L'indication reprise dans le RCP de Trinomia® est "la prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels." La stratégie de combinaison fixe de plusieurs principes actifs ou *polypill* facilite probablement l'observance du traitement mais il n'est pas prouvé qu'elle donnera de meilleurs résultats qu'une stratégie plus classique où les facteurs de risque principaux sont traités individuellement en adaptant les doses. De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.¹

- L'**édoxaban** (**Lixiana**®▼; chapitre 2.1.2.3.) est un anticoagulant oral direct (DOAC), auparavant appelé *Novel (non-vitamin K) Oral Anticoagulants* (NOAC). Il s'agit d'un inhibiteur du facteur Xa, tout comme le rivaroxaban et l'apixaban. L'édoxaban a pour indications

- la prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP).

La posologie recommandée est de 60 mg par jour en une seule prise (en cas de TVP ou d'EP, après administration pendant au moins 5 jours d'une héparine). Comme pour les autres inhibiteurs du facteur Xa, les principaux effets indésirables de l'édoxaban consistent en des hémorragies, une anémie, des troubles digestifs et une élévation des enzymes hépatiques. L'insuffisance hépatique est une contre-indication et la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale. L'édoxaban est un substrat de la P-gp.

Dans les études comparatives de non-infériorité (ENGAGE AF-TIMI48² et Hokusai-VTE³), l'édoxaban est apparu aussi efficace que la warfarine en termes de prévention d'accident vasculaire cérébral, d'embolie systémique ou de récurrence thrombo-embolique. L'édoxaban était associé à un risque moindre d'hémorragies intracrâniennes mais à un risque accru d'hémorragies digestives. L'expérience clinique avec l'édoxaban est encore limitée et on ne dispose pas d'études comparatives avec les autres DOAC. Il n'est donc pas prouvé que l'édoxaban apporte une plus-value par rapport aux autres anticoagulants oraux.⁴

- Le **mépolizumab** (**Nucala**®▼ ; chapitre 4.1.9.), un anticorps monoclonal humanisé anti-interleukine-5, a pour indication le traitement de l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez l'adulte. Alors que la plupart des patients asthmatiques répondent bien au traitement d'entretien clas-

1 *PLOS Medicine* 2015; 12: e1001862 (doi: 10.1371/journal.pmed.1001862)

2 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :2093-104 (doi : 10.1056/NEJMoa1310907)

3 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :1406-15 (doi : 10.1056/NEJMoa1306638)

4 *La Revue Prescrire* 2016 ; 393 : 486-7 ; *Pharm Sel* 2016 ; 32 :14-17

sique de l'asthme, une minorité des patients (< 5%) présentent des symptômes persistants malgré des doses élevées de corticostéroïdes inhalés. L'administration de corticostéroïdes par voie orale s'avère dans ce cas nécessaire. Chez bon nombre de ces patients, une inflammation persistante avec un taux élevé d'éosinophiles est constatée. Le mépolizumab, à raison d'une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, peut être utilisé dans ce cas comme traitement d'entretien en association à d'autres médicaments. Dans les études cliniques, le mépolizumab a entraîné une faible diminution du nombre d'exacerbations annuelles (1 exacerbation en moins/patient/an) et une réduction statistiquement significative des doses nécessaires de corticostéroïdes oraux. Les effets indésirables du mépolizumab sont comparables à ceux de l'omalizumab (surtout des réactions au site d'injection, des céphalées, des douleurs articulaires, des réactions d'hypersensibilité immédiate ou d'apparition retardée). Tenant compte du nombre limité de patients concernés, des incertitudes concernant son efficacité et son innocuité à long terme, et de son coût très élevé, la place du mépolizumab paraît très limitée dans la prise en charge de l'asthme. Un remboursement est prévu par l'INAMI sous certaines conditions (voir www.cbip.be ou www.inami.be).⁵

- La **dapagliflozine (Forxiga®▼**; chapitre 5.1.9.) est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal, tout comme la canagliflozine et l'empagliflozine. L'effet hypoglycémiant des gliflozines repose sur une diminution de l'absorption 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. Les effets indésirables de la dapagliflozine sont comparables à ceux des autres gliflozines (surtout infections urogénitales, candidoses vulvo-vaginales, polyurie avec risque de déshydratation et d'hypotension). Un risque d'acidocétose diabétique a été rapporté avec la dapagliflozine comme avec les autres gliflozines. On ne dispose pas de données quant à un effet de la dapagliflozine sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Des études à long terme s'avèrent nécessaires pour évaluer son innocuité à long terme. Des études comparatives avec les autres gliflozines font défaut et il n'est pas prouvé que la dapagliflozine apporte une plus-value. Tenant compte de l'efficacité limitée sur le taux d'HbA1c, des incertitudes quant à l'innocuité et de l'expérience encore limitée, la dapagliflozine, comme les autres gliflozines, n'est pas un antidiabétique de premier choix.⁶

- Le **tolvaptan (Jinarc®▼**; chapitre 7.4.), un antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, est le premier médicament proposé pour la prise en charge de la polykystose rénale autosomique dominante. L'indication reprise dans le RCP est la suivante: «ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique avec des signes d'évolution rapide de la maladie». Les principaux effets indésirables consistent en une hépatotoxicité et des risques de déshydratation. Le tolvaptan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, et il convient de contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement. Dans une étude clinique, le tolvaptan a permis de réduire

5 *La Revue Prescrire* 2016 ; 36 : 647-9 ; *Pharm Sel* 2016 ; 32 : 37-9

6 *La Revue Prescrire* 2013;33:813; *Pharm Sel* 2012;28:81-3; *Aust Prescr* 2013;36:174-9 (doi:10.18773/austprescr.2013.071)

le volume rénal total (évalué à l'IRM) après 3 ans, mais il n'a pas empêché la croissance des kystes, ni permis leur régression. L'effet bénéfique disparaît à l'arrêt du traitement, ce qui impose un traitement chronique par le tolvaptan alors que son innocuité à long terme est incertaine. Le rapport bénéfice-risque du tolvaptan n'est donc pas encore clair.⁷

- **Orkambi**®▼ (chapitre 20.3.) est une association fixe d'**ivacaftor** (déjà disponible en monothérapie sous le nom Kalydeco®) et de **lumacaftor** pour le traitement de la mucoviscidose causée par certaines mutations du gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) impliquée dans la production du mucus. Les principaux effets

indésirables consistent en de la dyspnée, de la diarrhée, des nausées et une hépatotoxicité. Dans les études cliniques, l'association ivacaftor + lumacaftor a entraîné par rapport au placebo une amélioration de la fonction respiratoire (évaluée par le VEMS) et une diminution d'environ 30 à 40% des exacerbations bronchiques nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse. Il n'est toutefois pas clair dans quelle mesure cette association apporte une plus-value par rapport à l'ivacaftor seul.⁸

- La spécialité **Gynosoya**® (chapitre 6.3.1.4.) qui était utilisée dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause, est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de **phytoestrogènes**.

7 www.vidal.fr/actualites/19730/jinarc_tolvaptan_premier_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_la_pkrd/

8 *N Engl J Med* 2015; 373:220-31 (doi: 10.1056/NEJMoa1409547) avec éditorial *N Engl J Med* 2015;373:274-6 (doi: 10.1056/NEJMe1504059)

EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP): PUBLICATIONS RÉCENTES ET SITUATION ACTUELLE

Il ressort de données observationnelles de plus en plus nombreuses que l'utilisation régulière d'IPP est susceptible de provoquer des effets indésirables rares mais potentiellement graves. Des cas de néphropathie, de démence, d'infections gastro-intestinales, de pneumonie, de fractures osseuses et de malabsorption de magnésium et de vitamine B12 ont été décrits. Bien qu'un lien causal entre l'utilisation d'un IPP et ces effets indésirables n'ait pas été clairement démontré, et que leur fréquence est probablement faible, il est important d'évaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque de tout traitement par un IPP en étant attentif entre autres à ces effets indésirables. Il est recommandé de ne prescrire un IPP que dans des indications étayées, à la plus faible dose possible, et de réévaluer régulièrement le traitement.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont, en Belgique comme dans d'autres pays, des médicaments qui sont souvent prescrits et de manière prolongée. Les indications étayées des IPP sont principalement l'oesophagite de reflux ainsi que la prévention et le traitement

de l'ulcère gastro-duodénal; il existe peu d'études concernant leur utilisation en cas de dyspepsie qui ne soit pas due à un reflux ou en cas d'autres symptômes gastro-intestinaux [voir Fiche de transparence sur les troubles gastriques]. L'expérience depuis plusieurs dé-