

ARTICLE

Place d'un traitement inhalé chez les jeunes enfants en pratique ambulatoire. Partie 2: wheezing

Le wheezing est fréquent chez les jeunes enfants et, en cas d'épisode aigu, un β_2 -mimétique à courte durée d'action constitue le premier choix. Un corticostéroïde inhalé est le médicament de premier choix pour le traitement d'entretien.

Diabète de type 2: diminution de la mortalité cardio-vasculaire et de la néphropathie diabétique avec l'empagliflozine et le liraglutide

L'effet des antidiabétiques récents sur les complications vasculaires à long terme du diabète n'est pas clairement établi, et la metformine reste le premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2.

Combien peuvent coûter les médicaments? L'exemple des médicaments contre l'hépatite C

Quelques réflexions sur la problématique du coût élevé de certains médicaments, en particulier les médicaments récents.

INFORMATIONS RECENTES: janvier 2017



Nouvelles spécialités:

- guanfacine
- elbasvir + grazoprévir et sofosbuvir + velpatasvir
- atorvastatine + périndopril + amlodipine



Suppressions:

- indinavir
- cellules de cartilage autologues

PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables à long terme après chimiothérapie pendant l'enfance ou l'adolescence

Ce mois-ci dans les Folia

L'évaluation correcte de l'indication et de l'utilisation des médicaments inhalés dans la pratique ambulatoire chez les enfants de moins de cinq ans n'est pas toujours facile. C'est pourquoi nous avons déjà consacré, dans les Folia d'octobre 2016, un article sur la place assez limitée de cette thérapie chez les jeunes enfants dans le contexte d'une bronchiolite. Ce numéro des Folia traite de la place plus importante des médicaments inhalés chez le jeune enfant atteint de wheezing.

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge du diabète de type 2 s'est fortement élargi. Il n'est pas facile de déterminer la place des médicaments plus récents pour un patient spécifique. Le but du traitement du diabète est finalement d'optimiser la qualité de vie et l'espérance de vie, ce qui implique entre autres de pouvoir limiter les complications liées au diabète. Il est donc nécessaire d'évaluer régulièrement quelles sont les preuves existantes concernant l'impact des antidiabétiques sur ces critères d'évaluation majeurs. Ce numéro des Folia discute des données d'études sur l'empagliflozine et le liraglutide pouvant nous renseigner à ce sujet.

Le prix élevé de certains nouveaux médicaments pose de nombreux problèmes, tant sur le plan politique pour le gouvernement que dans la pratique pour ceux qui sont confrontés à un cas particulier. Une plus grande transparence s'avère clairement nécessaire en matière de fixation des prix, et de nouvelles stratégies doivent par ailleurs être mises en oeuvre pour permettre un meilleur équilibre entre le coût du développement des innovations et le prix à payer pour l'utilisation de ces innovations.

Place d'un traitement inhalé chez les jeunes enfants en pratique ambulatoire.

Partie 2: wheezing

Résumé

- Le wheezing (sifflement) est fréquent chez les **jeunes enfants**. Bien que chez certains enfants, le wheezing n'apparaît que lors d'infections virales des voies respiratoires supérieures (**wheezing épisodique d'origine virale**), il est chez certains enfants également provoqué par des facteurs tels que l'effort, les pleurs, la fumée de cigarettes,... (**multitrigger wheezing**).
- Les **bronchodilatateurs par voie inhalée** sont toujours indiqués chez les enfants présentant un épisode de wheezing aigu. Un β_2 -mimétique à courte durée d'action (salbutamol) constitue le premier choix. En l'absence de réponse ou en cas d'apparition de signes d'alarme, une hospitalisation d'urgence s'impose.
- Une **corticothérapie inhalée** constitue le premier choix lorsque l'on décide d'instaurer un **traitement d'entretien**. Un traitement d'entretien est particulièrement indiqué chez les enfants présentant un *multitrigger wheezing* et chez les enfants présentant des épisodes fréquents et/ou graves de wheezing d'origine virale. Il est important de contrôler la réponse après 2 à 3 mois.
- L'administration du traitement inhalé par **aérosol doseur + chambre d'expansion** (+ masque jusqu'à l'âge de 3 ans) est nettement à privilégier par rapport à l'administration par nébulisation.

Le présent article traite de la place en pratique ambulatoire du traitement par inhalation (corticostéroïdes, bronchodilatateurs) du wheezing chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 ans). Les autres traitements que le traitement par inhalation ne sont que brièvement abordés.

La place du traitement par voie inhalée en pratique ambulatoire dans la bronchiolite chez les jeunes enfants a été abordée dans les [Folia d'octobre 2016](#).

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.

Le wheezing (sifflement) est fréquent chez les jeunes enfants, faisant souvent suite à une infection virale des voies respiratoires supérieures (appelé wheezing épisodique viral). La valeur prédictive de tels épisodes de wheezing comme présentation initiale de l'asthme est minime. En effet, chez de nombreux enfants atteints de wheezing, les symptômes disparaissent à l'âge de 8 ans. Si toutefois les épisodes de wheezing ne sont pas

uniquement provoqués par des infections respiratoires virales, mais sont par exemple également provoqués par l'effort, le rire, les pleurs, ou l'exposition à la fumée de cigarettes ou à des allergènes (appelé *multitrigger wheezing*) et si des facteurs de risque tels qu'atopie ou antécédents familiaux d'asthme sont également présents, le risque de développer de l'asthme est plus élevé. La distinction entre le wheezing épisodique viral et le *multitrigger wheezing* n'est cependant pas univoque, et chez nombre d'enfants, le tableau symptomatique change avec l'âge.

Prise en charge d'un épisode de wheezing aigu

Un épisode de wheezing aigu se caractérise par une aggravation aiguë de l'essoufflement, de la toux et du wheezing. Une crise légère peut souvent être traitée en première ligne, mais en cas de crise plus grave, une hospitalisation s'impose. Nous renvoyons au Tableau 1 concernant les signes d'alarme nécessitant une admission immédiate en service d'urgence (avec contact éventuel du numéro d'urgence 112).

- L'inhalation répétée d'un β_2 -mimétique à courte durée d'action (salbutamol) fait partie de la prise en charge immédiate d'un épisode de wheezing aigu en première ligne, même dans l'attente d'une hospitalisation.
- Les anticholinergiques à courte durée d'action, administrés par voie inhalée (ipratropium), ne constituent pas un premier choix. Il n'y a pas de données étayant leur utilisation systématique chez les enfants âgés de moins de 5 ans. L'ipratropium peut toutefois être associé chez les enfants présentant des exacerbations modérées à sévères ne répondant pas suffisamment au β_2 -mimétique à courte durée d'action en monothérapie.
- Une corticothérapie orale ne doit pas être administrée systématiquement mais doit être réservée à un épisode de wheezing sévère. Dans les cas où l'on envisage une telle thérapie, une hospitalisation est en général également justifiée.
- Les doses du traitement d'attaque, ainsi que la démarche à suivre en fonction de la réponse initiale, mentionnées dans les [Folia de mars 2008](#), sont reprises dans les Tableaux 2 et 3.

Traitement d'entretien

La décision d'instaurer un traitement d'entretien dépend du tableau symptomatique ainsi que de la fréquence et de la gravité des épisodes de wheezing. Un traitement d'entretien doit être instauré chez les enfants présentant un *multitrigger wheezing* où les symptômes persistent malgré un traitement bronchodilatateur, ainsi que chez les enfants présentant fréquemment des épisodes de wheezing viral (p. ex. 3 épisodes ou plus en une saison). Chez les enfants présentant moins fréquemment des épisodes de wheezing viral mais dont les épisodes ont une évolution sévère, un

traitement d'entretien peut également être indiqué. La réponse doit être évaluée après 2 à 3 mois. La nécessité de poursuivre le traitement doit aussi être réévaluée régulièrement par la suite.

- Un corticostéroïde inhalé constitue le premier choix. Les corticostéroïdes inhalés diminuent le nombre d'épisodes de wheezing; ils n'ont pas d'impact sur l'évolution à long terme ni sur la persistance de la pathologie. Pour les doses, nous renvoyons au Tableau 4. Si l'efficacité est insuffisante après 2 à 3 mois, la dose peut être doublée, mais seulement après avoir vérifié d'autres facteurs tels que l'observance thérapeutique et le bon usage du dispositif d'inhalation. En raison des effets indésirables potentiels, il est important de choisir la dose efficace la plus faible possible. En particulier à doses élevées, il existe un risque d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, avec un effet potentiel sur la croissance durant la première année de traitement (probablement sans effet significatif sur la taille finale). Des effets locaux tels qu'enrouement et candidose sont rares chez les enfants de moins de 5 ans.
- Un antagoniste des récepteurs des leucotriènes par voie orale constitue un deuxième choix: il peut être administré en monothérapie comme alternative à un corticostéroïde inhalé à faible dose, ou associé à un corticostéroïde inhalé à faible dose comme alternative au doublement de la dose de ce dernier. [N.d.l.r.: en Belgique, seul le montélukast, à une dose de 4 mg par jour, a été approuvé pour l'utilisation chez les jeunes enfants.]
- En ce qui concerne les β_2 -mimétiques à longue durée d'action, leur profil d'efficacité et d'innocuité n'est pas suffisamment étayé chez les enfants âgés de 5 ans ou moins que pour pouvoir les recommander.

Administration du traitement inhalé

L'administration du traitement inhalé par aérosol doseur + chambre d'expansion (syn. spacer) (+ masque autour de la bouche et du nez jusqu'à l'âge de 3 ans) est nettement à privilégier par rapport à l'administration par nébulisation. La déposition pulmonaire est plus faible en cas d'administration par nébulisation (environ 10 %) qu'en cas d'administration par aérosol doseur (10 à 40 %). Chez les enfants présentant un wheezing aigu ou un asthme aigu, des données prouvent que l'administration de bronchodilatateurs par aérosol doseur avec chambre d'expansion est plus efficace, en termes de risque d'hospitalisation, que l'administration par nébulisation. L'administration par nébulisation doit être réservée aux enfants qui sont trop malades pour l'application de l'aérosol doseur ou incapables d'apprendre à l'utiliser correctement.

Tableau 1. Critères qui semblent indiquer une crise de wheezing sévère et pour lesquels la décision de procéder à une hospitalisation sera souvent prise (D'après: Folia de mars 2008)

- Dyspnée au repos qui empêche de prononcer une phrase facilement.
- Fréquence cardiaque > 130/minute (enfants de 2 à 5 ans). (Attention: en cas d'asthme mettant la vie en danger, une bradycardie peut survenir !)
- Fréquence de respiration > 50/minute (enfants de 2 à 5 ans). (Attention: en cas d'asthme mettant la vie en danger, une insuffisance respiratoire peut survenir, avec diminution de la fréquence respiratoire !)
- Utilisation de muscles respiratoires accessoires.
- PEF < 50% de la valeur escomptée ou de la meilleure valeur personnelle.
- Saturation en oxygène < 92%.

Les signes d'alarme suivants indiquent un épuisement et constituent des indications nécessitant une admission immédiate en service d'urgence.

- Apparition de stupeur ou de confusion.
- Baisse de la fréquence du pouls.
- Baisse de la fréquence respiratoire.
- Diminution ou absence du murmure vésiculaire inspiratoire.
- Cyanose.
- Disparition du wheezing.

Tableau 2. Traitement d'attaque chez l'enfant atteint de wheezing (source: Folia de mars 2008)

- β_2 -mimétique à courte durée d'action: salbutamol
 - via aérosol doseur avec chambre d'expansion: 200 à 400 μ g toutes les 10 à 20 minutes pendant la première heure (avec un maximum de 800 μ g);
 - via un nébuliseur (solution de 5 mg/ml): toutes les 3 heures 2,5 mg chez les enfants de moins de 4 ans, 5 mg chez les enfants de plus de 4 ans.
- Anticholinergique à courte durée d'action: bromure d'ipratropium (toujours en association avec un β_2 -mimétique)
 - 20 μ g toutes les 10 à 20 minutes pendant la première heure.
- Corticostéroïde: méthylprednisolone
 - par jour, 1 à 2 mg/kg de poids corporel (max. 32 mg) per os ou i.m., pendant 5 jours, mais un traitement pendant 1 à 3 jours suffit généralement.

Tableau 3. Démarche à suivre chez l'enfant atteint de wheezing (source: Folia de mars 2008)

- En cas de réponse favorable (normalisation de la fréquence cardiaque, respiration plus calme)
 - Poursuivre le salbutamol toutes les 1 à 4 heures (en fonction de l'évolution): 200 µg (à l'aide d'une chambre d'expansion).
 - Réévaluation après 12 à 24 heures.
- En cas de réponse insuffisante: hospitalisation immédiate.

Tabel 4. Posologie des corticostéroïdes inhalés chez les jeunes enfants (jusqu'à 5 ans compris) (Source: GINA, mise à jour 2016)*

Béclométasone dipropionate (HFA**)	100 µg par jour en 2 administrations [N.d.l.r.: Qvar® aérosol doseur peut, selon le RCP, être utilisé seulement à partir de 5 ans, mais selon les experts il peut être utilisé chez de jeunes enfants, combiné à une chambre d'expansion.]
Budésonide (nébulisation)	500 µg par jour en 2 administrations
Fluticasone propionate (HFA**)	100 µg par jour en 2 administrations [N.d.l.r.: l'utilisation du Flixotide® aérosol doseur est recommandée dans le RCP avec chambre à expansion et masque facial comme le Babyhaler. Des experts font remarquer que l'Aerochamber ou le Vortex peuvent également être utilisés]

* GINA mentionne que les doses mentionnées ne sont pas nécessairement équivalentes d'un point de vue clinique; les doses mentionnées sont celles qui n'ont pas mené à des effets indésirables importants d'un point de vue clinique dans les études cliniques.

** HFA: propulseur hydrofluoroalkane

Références importantes

GINA report mai 2015: via www.ginasthma.org > Gina Reports

BMJ 2014;348:g15 (doi: [10.1136/bmj.g15](https://doi.org/10.1136/bmj.g15))

European Respiratory Journal 2014;43:1172–1177 (doi: [10.1183/09031936.00199913](https://doi.org/10.1183/09031936.00199913))

Diabète de type 2: diminution de la mortalité cardio-vasculaire et de la néphropathie diabétique avec l'empagliflozine et le liraglutide

Résumé

Deux études récentes (EMPA-REG avec l'**empagliflozine** et LEADER avec le **liraglutide**) montrent une diminution de la **mortalité cardio-vasculaire** et de l'aggravation de la **néphropathie diabétique** chez des patients diabétiques présentant une affection cardio-vasculaire ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires. Aucun effet sur le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC non fatals n'a cependant été constaté. Bien que ces résultats soient encourageants, il faut attirer l'attention sur le fait qu'il s'agit d'études dont l'objectif était d'évaluer l'innocuité cardio-vasculaire de ces antidiabétiques et qu'un bénéfice éventuel sur les complications vasculaires à long terme du diabète n'est pas clairement établi. A l'heure actuelle, la **metformine** reste le médicament de premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 est un facteur de risque majeur de complications macrovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et d'affections microvasculaires (rétinopathie, néphropathie). Un contrôle strict de la glycémie par l'insuline, la metformine, les sulfamidés hypoglycémiantes ou les glitazones diminue le risque de certaines complications microvasculaires. En ce qui concerne les complications macrovasculaires, l'effet d'un contrôle optimal de la glycémie est moins clair et un bénéfice n'avait été démontré jusqu'il y a peu qu'avec la metformine. Il existe un vif intérêt concernant l'effet éventuel des antidiabétiques plus récents sur les complications à long terme du diabète. Cet article rapporte brièvement les résultats de deux études (EMPA-REG et LEADER) ayant évalué respectivement l'innocuité cardio-vasculaire de la gliflozine empagliflozine et de l'analogue du GLP-1 liraglutide.

Résultats

Etude EMPA-REG

L'étude EMPA-REG est une étude randomisée contrôlée par placebo qui a évalué les effets cardio-vasculaires de l'empagliflozine, un antidiabétique de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT-2, auprès de 7.000 patients diabétiques de type 2 présentant une affection cardio-vasculaire ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires, sur une période de 3,1 ans. Cette étude a déjà été discutée dans les Folia de novembre 2015. Le critère d'évaluation primaire était un critère composite associant la mortalité cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde et les AVC non fatals. Les résultats montrent une diminution du critère d'évaluation primaire avec l'empagliflozine (10,5%) par rapport au placebo (12,1%) ; celle-ci s'explique surtout par une diminution de la mortalité cardio-vasculaire. Il n'y

avait pas de diminution des taux d'infarctus du myocarde et d'AVC non fatals. Les résultats indiquent également une diminution de la mortalité globale et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Dans un deuxième temps, les investigateurs ont également évalué les effets de l'empagliflozine sur les complications microvasculaires du diabète (critère composite associant rétinopathie et néphropathie). Les résultats parus récemment indiquent une diminution du critère d'évaluation composite avec l'empagliflozine ; celle-ci est due uniquement à l'effet sur la composante rénale. Les patients sous empagliflozine présentaient un risque moindre d'aggravation de la néphropathie (évaluée par l'apparition d'une macroalbuminurie, le doublement de la créatininémie, l'instauration d'une dialyse rénale ou la mortalité d'origine rénale) par rapport au placebo (12,7% versus 18,8%), mais il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne l'incidence de l'albuminurie.

Etude LEADER

L'étude LEADER est une étude randomisée contrôlée par placebo qui a évalué les effets cardio-vasculaires du liraglutide, un antidiabétique de la classe des incrétinomimétiques ou analogues du GLP-1, auprès de 9.340 patients diabétiques présentant une affection cardio-vasculaire ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires, sur une période de 3,8 ans. Comme dans l'étude EMPA-REG, le critère d'évaluation primaire était un critère composite associant la mortalité cardio-vasculaire, les infarctus du myocarde non fatals et les AVC non fatals. Les résultats sont assez comparables aux résultats de l'étude EMPA-REG et montrent une diminution statistiquement significative du critère d'évaluation primaire avec le liraglutide (13%) par rapport au placebo (14,9%) ; celle-ci s'explique surtout par une diminution de la mortalité cardio-vasculaire. Il n'y avait pas de diminution des taux d'infarctus du myocarde et d'AVC non fatals. Contrairement à l'étude EMPA-REG, il n'y avait pas de diminution du risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque avec l'antidiabétique.

Les investigateurs ont également évalué l'effet du liraglutide sur les complications microvasculaires du diabète (critère composite associant rétinopathie et néphropathie). Les résultats indiquent une diminution des complications microvasculaires avec le liraglutide ; celle-ci est due uniquement à l'effet sur la composante rénale. Les patients sous liraglutide présentaient un risque moindre d'aggravation de la néphropathie (évaluée par l'apparition d'une macroalbuminurie, le doublement de la créatininémie, l'instauration d'une dialyse rénale ou la mortalité d'origine rénale) par rapport au placebo (7,6% versus 8,9%). L'incidence de la rétinopathie était par contre augmentée (de manière non significative) dans le groupe sous liraglutide.

Discussion

- Les études EMPA-REG et LEADER avaient pour objectif d'évaluer l'innocuité cardio-vasculaire de l'empagliflozine et du liraglutide chez des patients diabétiques avec un risque cardio-vasculaire plus élevé qu'en moyenne dans la population diabétique. Un éventuel bénéfice sur les complications cardio-vasculaires du diabète à long terme n'est cependant pas clairement établi, et ces résultats ne peuvent pas non plus être extrapolés à l'ensemble de la population diabétique.
- Les résultats de ces deux études présentent certaines similitudes notamment en ce qui concerne leurs critères d'évaluation et les résultats obtenus en termes de mortalité cardio-vasculaire et de progression de la néphropathie. Une diminution de la mortalité cardio-vasculaire a été constatée tant dans l'étude EMPA-REG avec l'empagliflozine que dans l'étude LEADER avec le liraglutide, mais aucune de ces études n'a montré d'effet favorable en ce qui concerne le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC non fatals.
- Le mécanisme d'action responsable du bénéfice cardio-vasculaire n'est pas bien connu et diffère probablement entre les deux molécules. Dans l'étude EMPA-REG, le bénéfice de l'empagliflozine pourrait être dû à son effet diurétique, ce qui pourrait expliquer l'apparition plus rapide d'un bénéfice cardio-vasculaire et l'effet favorable de l'empagliflozine sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
- Ces effets bénéfiques ont été obtenus dans des études contrôlées par placebo et on ne dispose pas d'études comparatives directes avec d'autres antidiabétiques.
- Des études d'innocuité cardio-vasculaire réalisées antérieurement avec d'autres antidiabétiques agissant

sur le système incréline (études SAVOR-TIMI53 avec la saxagliptine, EXAMINE avec l'alogliptine, TECOS avec la sitagliptine, ELIXA avec le lixisénatide) ont révélé un profil d'innocuité cardio-vasculaire neutre de ces médicaments et n'ont pas montré de bénéfice cardio-vasculaire, contrairement à ce qui a été observé avec le liraglutide dans l'étude LEADER. Ces différences pourraient s'expliquer entre autres par l'hétérogénéité des patients inclus dans ces différentes études.

Recommandations pour la pratique

La metformine représente l'antidiabétique de premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2. En cas d'efficacité insuffisante de la metformine, les analogues du GLP-1 et les gliflozines font partie des options thérapeutiques envisageables (en particulier chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important) et les données récentes des études EMPA-REG et LEADER sont rassurantes en ce qui concerne leur innocuité cardio-vasculaire chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé. Un bénéfice éventuel de ces antidiabétiques sur les complications vasculaires à long terme du diabète n'est toutefois pas clairement établi.

Références

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34 (doi: [10.1056/NEJMoa1515920](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920))

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 ;375 :311-22 (doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827))

Ingelfinger JR et Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes. Is there hope? *N Engl J Med* 2016;375:380-2 (doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1607413>)

B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 (doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720))

Combien peuvent coûter les médicaments? L'exemple des médicaments contre l'hépatite C

Résumé

En raison du prix élevé de certains nouveaux médicaments, il devient de plus en plus difficile pour les décideurs politiques de maintenir l'équilibre entre les **besoins médicaux** et les **possibilités budgétaires**. Pour illustrer cette problématique, nous avons choisi l'exemple des antiviraux récents contre l'hépatite C. Ces médicaments sont très efficaces et ont un bon profil d'innocuité, mais en raison de leur coût très élevé, seuls les patients infectés avec une atteinte hépatique démontrée ou ayant des facteurs de risque supplémentaires bénéficient à l'heure actuelle d'un remboursement en Belgique. Il existe clairement un **manque de transparence en ce qui concerne la fixation des prix** de certains nouveaux médicaments, dont ceux que nous citons ici. Le KCE belge a développé, en collaboration avec un groupe de réflexion international, un certain nombre de **stratégies** possibles pour mettre fin à cette spirale d'augmentation constante du prix des médicaments.

La pression financière pèse de plus en plus sur le système des soins de santé. Les autorités, les organismes assureurs, les médecins et les patients sont de plus en plus souvent confrontés au prix élevé des nouveaux médicaments. Les médicaments particulièrement coûteux sont entre autres certains nouveaux médicaments antitumoraux, les médicaments des maladies métaboliques congénitales ou des maladies immunitaires chroniques, ou encore les nouveaux médicaments contre le virus de l'hépatite C (VHC). Dans le cadre du présent article, nous nous limiterons aux nouveaux médicaments contre le VHC pour illustrer le problème général de nombreux nouveaux médicaments.

- Ces dernières années, de nouvelles molécules antivirales pour le traitement de l'hépatite C chronique ont été mises sur le marché. Ces médicaments sont également appelés « antiviraux à action directe » parce qu'ils interfèrent avec des mécanismes spécifiques de la réplication virale. Il s'agit du daclatasvir, du dasabuvir, de l'elbasvir, du grazoprévir, du lédipasvir, de l'ombitasvir, du paritaprévir, du siméprévir et du sofosbuvir et du velpatasvir, qui sont éventuellement associés entre eux ou combinés aux antiviraux classiques contre l'hépatite C (certains interférons, la ribavirine). En comparaison avec les traitements antiviraux classiques contre l'hépatite C, les nouveaux médicaments permettent généralement d'obtenir un taux d'éradication beaucoup plus élevé (jusqu'à plus de 90 %) sur une durée de traitement plus courte, et ce avec un risque plus faible d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses ; on manque toutefois de données concernant le risque de

récidives et l'innocuité à long terme [voir [Folia septembre 2014](#)].

- Le coût d'un traitement avec ces nouveaux antiviraux peut, en fonction du type de patient et des médicaments utilisés, s'élever de 30.000 EUR à plus de 100.000 EUR, pour 3 à 6 mois de traitement. Il s'agit là du « prix ex-usine ». Le prix réel des médicaments remboursés, tel que payé par les autorités, est probablement nettement moins élevé, étant donné que le ministre des Affaires sociales et de la Santé publique obtient des réductions auprès des fabricants, de manière contractuelle entre le fabricant et l'INAMI. Le résultat de ces négociations de prix n'est pas public; le coût réel pour la communauté n'est donc pas connu.
- Des experts estiment qu'environ 70.000 personnes sont infectées par le VHC en Belgique. Vu le coût élevé des nouveaux antiviraux, les autorités belges avaient décidé en 2015 de limiter le remboursement des nouveaux antiviraux aux patients avec une atteinte hépatique à un stade avancé et en cas de greffe hépatique. Depuis le 1er janvier 2017, les médicaments sont remboursés chez les patients avec une atteinte hépatique à un stade moins avancé et également, indépendamment de l'atteinte hépatique, chez les patients ayant des facteurs de risque supplémentaires tels qu'une infection simultanée par l'hépatite C et l'hépatite B. Le maintien de l'équilibre entre les besoins médicaux et les possibilités budgétaires place cependant de plus en plus souvent les décideurs politiques devant des dilemmes difficiles.
- La question de savoir si le coût élevé des nouveaux médicaments contre le VHC (et d'autres nouveaux médicaments) est justifié, fait l'objet de nombreuses discussions. Les fabricants de médicaments cherchent souvent à justifier le prix d'un nouveau médicament par le fait qu'il doit rentabiliser les coûts élevés de recherche et de développement. Selon différentes méthodes de calcul, le développement d'un nouveau médicament coûterait entre 100 millions et 2,5 milliards de dollars. On ne doit toutefois pas perdre de vue ici que bon nombre d'avancées dans le domaine médical ont été possibles grâce aux subsides octroyés par l'Etat pour la recherche fondamentale menée dans les universités et d'autres instituts de recherche. Les autorités (et donc les contribuables) payent donc souvent deux fois: une première fois lors du financement de la recherche de base, et une deuxième fois lors du remboursement des médicaments.
- Quels que soient les frais réels pour le développement et la production d'un médicament, le fait est qu'il existe clairement un manque de transparence concernant la fixation du prix d'un médicament, et que le prix correspond souvent au maximum de ce que la communauté serait prête à payer (willingness to pay). Dans le cas des médicaments coûteux, on se trouve dans

une situation avec un seul client (les autorités) et un seul fournisseur (le fabricant en position de monopole), dans laquelle le principe de l'offre et de la demande, qui doivent rester en équilibre, n'intervient pas. Il devient donc de plus en plus difficile pour les autorités de répondre à la déclaration de principe de l'Organisation mondiale de la santé selon laquelle toute personne doit pouvoir bénéficier du niveau de santé le plus élevé possible.

- Afin d'encourager un débat de société concernant le prix élevé des médicaments, le Centre d'Expertise des Soins de Santé belge (KCE) a développé, en collaboration avec le *Zorginstituut Nederland* (ZIN) et un comité d'experts internationaux, plusieurs scénarios futurs pour la fixation du prix des médicaments. Ces scénarios constituent des stratégies possibles pour mettre fin à la spirale de l'augmentation constante du prix des médicaments, et garantir à terme aux patients l'accès à des médicaments efficaces et sûrs. On y propose entre autres une collaboration entre les secteurs privé et public, le développement de médicaments dans un système

parallèle sans but lucratif et le développement de médicaments répondant davantage aux besoins de santé réels du patient. Pour plus d'informations à ce sujet, nous vous renvoyons à la liste des références.

Références

Ghinea N, Lipworth L. Propaganda or the cost of innovation? Challenging the high price of drugs. *BMJ* 2016;352:i1284 (doi: [10.1136/bmj.i1284](https://doi.org/10.1136/bmj.i1284)).

Roy V, King L. Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug development influences access to medicines. *BMJ* 2016;354:i3718 (doi: [10.1136/bmj.i3718](https://doi.org/10.1136/bmj.i3718)).

Anonymous. Welke prijs betalen we voor nieuwe geneesmiddelen? *Geneesmiddelenbulletin* 2016;49:135-42, via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/welke-prijs-betalen-we-voor-nieuwe-geneesmiddelen>

Rédaction Prescrire. Prix des nouveaux médicaments: quelle logique? *La Revue Prescrire* 2015;35:457-61.

Vankerbroeck P, Raemaekers, P, Wickert R. et al. Scénarios futurs pour le développement des médicaments et la fixation de leurs prix. *KCE Reports* 271A. Via <https://kce.fgov.be/fr/publication/report/sc%C3%A9narios-futurs-pour-le-d%C3%A9veloppement-des-m%C3%A9dicaments-et-la-fixation-de-leurs-pr#WJRChRvhCUk>

Informations récentes janvier 2017



Nouvelles spécialités:

- guanfacine
- elbasvir + grazoprévir et sofosbuvir + velpatasvir
- atorvastatine + périndopril + amlodipine



Suppressions:

- indinavir
- cellules de cartilage autologues

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

Nouvelles spécialités

guanfacine

La guanfacine (**Intuniv**▼; chapitre 10.4.), un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques à action centrale qui était utilisé antérieurement comme antihypertenseur à action centrale, est maintenant disponible sous forme de comprimés à libération prolongée pour le traitement de l'ADHD. L'indication mentionnée dans le RCP est la suivante: le traitement des troubles de l'attention associés à une hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou ADHD) chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, pas tolérés ou pas efficaces. La posologie est la suivante: 1 mg en une prise par jour, à augmenter éventuellement en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, jusqu'à max. 0,12 mg/kg/jour en une prise. Le mécanisme d'action de la guanfacine dans l'ADHD n'est pas clairement établi, et il se pourrait que l'amélioration des symptômes s'explique en partie par ses propriétés sédatives. Les principaux effets indésirables de la guanfacine consistent en sédation, somnolence, hypotension, bradycardie, syncope, allongement de l'intervalle QT, prise de poids. La prudence s'impose en cas d'antécédents d'hypotension, de bradycardie, de syncope ou de maladies cardio-vasculaires. La guanfacine expose à un risque accru de torsades de pointes en association à d'autres médicaments ou de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT; la guanfacine est un substrat du CYP3A4. Il ressort d'une méta-analyse d'études randomisées (la plupart de courte durée) que la guanfacine a un plus grand effet sur les symptômes d'ADHD que le placebo (59% versus 33% de répondeurs), mais le traitement était plus souvent interrompu en raison d'effets indésirables (10% versus 2% sous placebo).

Avis pour la pratique

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire dans la prise en charge de l'ADHD, les médicaments

disponibles en Belgique sont le méthylphénidate (un stimulant central apparenté à l'amphétamine), l'atomoxétine (un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) et la guanfacine (un antihypertenseur à action centrale). Bien qu'un effet sur les principaux symptômes d'ADHD (hyperactivité, impulsivité, manque d'attention) ait été observé à court terme avec ces médicaments, leur efficacité et leur innocuité à long terme ne sont pas connues. Le méthylphénidate est le médicament le mieux étudié dans l'ADHD. Lorsque le méthylphénidate ne peut pas être utilisé, l'atomoxétine ou la guanfacine sont des alternatives. Vu les incertitudes concernant l'efficacité et les risques potentiels (sédation, effets cardiovasculaires et prise de poids) de la guanfacine, la place de celle-ci paraît très limitée dans la prise en charge de l'ADHD [Voir aussi la mise à jour des Fiches de Transparence dans les [Folia de décembre 2016](#)].¹

elbasvir + grazoprévir et sofosbuvir + velpatasvir

L'association elbasvir + grazoprévir (**Zepatier**▼) et l'association sofosbuvir + velpatasvir (**Epclusa**▼) sont des nouvelles spécialités à base d'antiviraux à action directe qui ont pour indication le traitement de l'hépatite C chronique (chapitre 11.4.5.). Le sofosbuvir est un inhibiteur de l'ARN polymérase qui était déjà disponible en monothérapie et en association avec le lédipasvir. L'elbasvir, le grazoprévir et le velpatasvir sont des inhibiteurs de protéines spécifiques du virus de l'hépatite C. Les principaux effets indésirables des antiviraux à action directe consistent généralement en de la fatigue, des céphalées, de l'insomnie et des troubles gastro-intestinaux, et ces médicaments exposent à de nombreuses interactions médicamenteuses.

- Avec l'association elbasvir + grazoprévir, une augmentation majeure et tardive des transaminases a été constatée dans de rares cas, et celle-ci est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique. L'elbasvir et le grazoprévir sont des substrats du CYP3A4 et de la P-gp.
- Avec l'association sofosbuvir + velpatasvir, des bradycardies et des troubles de la conduction cardiaque ont été rapportés en cas de traitement concomitant avec l'amiodarone. Le sofosbuvir et le velpatasvir sont des substrats de la P-gp; le velpatasvir est de plus un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la P-gp.²

Comme avec les autres antiviraux à action directe contre le VHC, des résultats encourageants au niveau de la réponse virale ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques (taux d'éradication > 90%). Leur efficacité sur les complications de l'hépatite C et leur innocuité à long terme ne sont cependant pas établies. Vu leur coût très élevé, l'utilisation de ces médicaments est actuellement restreinte [voir aussi [Folia de septembre 2014](#)]

atorvastatine + périndopril + amlodipine

Lipertance® (chapitre 1.16.) est une association fixe regroupant dans un même comprimé de l'**atorvastatine** (10, 20 ou 40 mg), **périndopril** (5 ou 10 mg) en

amlodipine (5 ou 10 mg). L'indication reprise dans le RCP de Lipertance® est le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronarienne stable chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte, déjà sous contrôle avec chacun des composants individuels. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions sont ceux des composants (voir 1.12. Statines, 1.7. IECA et 1.6. Antagonistes du calcium). Avec une telle association, il existe un risque de ne pas avoir conscience de ce que prend le patient et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.

Suppressions

indinavir

La spécialité **Crixivan**® à base d'indinavir, un inhibiteur de la protéase virale utilisé dans le traitement du VIH ([chapitre 11.4.3.2.](#)), est retirée du marché.

cellules de cartilage autologues

La spécialité **ChondroCelect**® ([chapitre 9.4.2.](#)) à base de cellules de cartilage autologues qui était utilisée pour la réparation de lésions cartilagineuses localisées [voir aussi [Folia de janvier 2016](#)] est retirée du marché.

1 Guanfacine for ADHD in children and adolescents. DTB 2016; 54:56-60 (doi: [10.1136/dtb.2016.5.0402](https://doi.org/10.1136/dtb.2016.5.0402)).

2 Sofosbuvir/velpatasvir (Eplclusa) contre l'hépatite C. La Lettre Médicale 2016; 40: 69-70

Effets indésirables à long terme après chimiothérapie pendant l'enfance ou l'adolescence

Les adultes qui ont été traités pour un cancer pendant leur enfance ou leur adolescence sont susceptibles de présenter des effets indésirables à long terme consécutifs à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Ces effets varient surtout selon le type de cancer, l'âge d'exposition, le type de chimiothérapie, les organes irradiés et la dose d'irradiation. Plusieurs publications intéressantes sont parues à ce sujet (voir « Quelques références »). Quelques effets indésirables tardifs de la chimiothérapie sont brièvement discutés dans cet article. Les antitumoraux plus récents, dénommés targeted therapies (anticorps monoclonaux, cytokines, inhibiteurs de protéines kinases), ne seront pas évoqués ici car leurs effets à long terme sont encore peu connus. De même, les effets à long terme de la radiothérapie ne seront pas non plus développés.

Cardiotoxicité

Les antracyclines (daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine) peuvent entraîner des cardiomyopathies avec fibrose myocardique. Le risque est plus important chez les filles, chez les enfants de moins de 5 ans au moment de l'exposition, avec des fortes doses cumulées, et en cas d'association à d'autres médicaments ayant un effet cytotoxique ou à une irradiation médiastinale. L'incidence d'une insuffisance cardiaque symptomatique après traitement par une anthracycline est estimée à 2% après 2 ans et à 5,5% après 20 ans. Une toxicité cardiaque a aussi été rapportée avec la cisplatine (un agent alkylant).

Diminution de la fertilité

Une diminution de la fertilité chez l'homme et la femme, pouvant aller jusqu'à l'infertilité, est due à un effet toxique sur les gonades et est la mieux documentée pour les agents alkylants tels que le cyclophosphamide. Le risque augmente avec l'âge auquel le traitement a été instauré et en cas de radiothérapie associée. La congélation de spermatozoïdes ou d'ovocytes, ou de tissu testiculaire ou ovarien est de plus en plus proposée, mais la valeur précise de certaines de ces techniques n'est actuellement pas connue. L'absence d'indices d'un risque accru de malformations congénitales ou héréditaires chez les enfants dont un des parents a été exposé à une chimiothérapie pendant son enfance ou adolescence est néanmoins encourageante.

Troubles osseux

- Des doses cumulées élevées de corticoïdes, de méthotrexate et de 6-mercaptopurine diminuent la densité osseuse pendant le traitement, avec une augmentation possible de la densité osseuse dans les années qui suivent l'arrêt du traitement. Une incidence accrue de fractures à long terme n'est pas démontrée.
- Une chimiothérapie peut provoquer une ostéonécrose (surtout au niveau des hanches et des genoux), surtout

pendant le traitement ou dans les premières années après son arrêt; les corticoïdes sont un facteur de risque important.

Effets neurocognitifs

Des troubles neurocognitifs tels que des troubles de l'émotion, de la mémoire et des fonctions exécutives ont été constatés avec les antimétabolites (comme le méthotrexate) et les anthracyclines.

Second cancer primitif

Les enfants et adolescents traités pour un cancer présentent à long terme un risque accru d'un second cancer primitif (risque relatif entre 2 et 11 selon les études). Le risque reste accru après l'âge de 65 ans. Bien que le risque de second cancer primitif soit surtout attribué à la radiothérapie, et que des facteurs génétiques et environnementaux puissent jouer un rôle, on considère que certaines chimiothérapies (agents alkylants, étoposide et antimétabolites) augmentent ce risque.

Quelques considérations concernant le suivi à long terme

- Un suivi à long terme, parfois même à vie, des enfants et adolescents qui ont été traités pour un cancer est important pour pouvoir détecter et traiter précocement les effets indésirables tardifs. Cela permet aussi de récolter plus de données au sujet de ces effets tardifs, et d'optimiser les protocoles de screening et de traitement.
- Des effets à long terme tels que fatigue et effets psychosociaux (entre autres angoisse, dépression) peuvent influencer la qualité de vie de manière importante. Il est important de prêter également attention à ces effets indésirables

Quelques références

Traitement des cancers de l'enfance: effets indésirables à long terme. La Revue Prescrire 2015;35:348-52

Ahmad SS, Reinius MAV, Hatcher HM et al. Anticancer chemotherapy in teenagers and young adults: managing long term side effects. BMJ 2016;354:i4567 (doi: [10.1136/bmj.i4567](https://doi.org/10.1136/bmj.i4567))

Blaauwbroek R, Postma A, Kamps W et al. Nazorg voor volwassenen die als kind kanker hebben gehad: de rol van de huisarts. Huisarts en wetenschap 2009;52:430-3

Informations plus détaillées:

Healthcare Improvement Scotland. Long term follow up of survivors of childhood cancer. SIGN 132, maart 2013, via <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/132/index.html>

Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Children's Oncology Group. Version 4.0 – October 2013. Via www.survivorshipguidelines.org (directe link: www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf)

NICE. Cancer services for children and young people. Quality standard (QS55), februari 2014, via <https://www.nice.org.uk/guidance/qs55>

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (*Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie*), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (afmps).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent),
G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Toutes les informations et colophon intégral:

www.cbip.be

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.