

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel  
Septembre 2011  
Volume 38  
Numéro 9

Bureau de dépôt:  
8400 Oostende Mail  
P209156

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

---

Traitement de fond de la  
polyarthrite rhumatoïde

> **p. 73**

---

Bon à savoir

- Le Conseil Supérieur de la  
Santé attire l'attention sur la  
vaccination contre la rougeole

> **p. 77**

- Varénicline et risque accru  
d'accidents cardio-vasculaires

> **p. 78**

- Vaccination contre HPV: aussi  
gratuite en Communauté  
française

> **p. 79**

- Pioglitazone (Actos®): nouvelles  
précautions en raison d'une  
faible augmentation du risque de  
cancer de la vessie

> **p. 79**

---

Informations récentes juillet 2011

> **p. 80**

---

En bref: réactions graves  
d'hypersensibilité  
avec le prasugrel

> **p. 81**

---

Pharmacovigilance: la FDA limite  
l'utilisation de la simvastatine à  
dose élevée

> **p. 81**

---

## CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a beaucoup changé ces dernières années, et l'impact des médicaments sur son évolution est nettement plus important. Ce sont surtout les patients avec les formes les plus sévères qui obtiendront le plus grand bénéfice et une nette amélioration de leur qualité de vie, pour autant que le traitement adéquat soit instauré au stade précoce de la maladie. Si l'on dispose de suffisamment d'arguments pour envisager le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, on ne peut plus se contenter d'une attitude expectative et d'un traitement symptomatique, mais il convient d'instaurer le plus rapidement possible le traitement le plus adéquat. Le présent numéro aborde le traitement médicamenteux de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

La vaccination protège non seulement la personne vaccinée, mais peut aussi souvent contribuer à protéger les autres. Si le degré de vaccination contre certaines infections est suffisamment élevé, on obtient une immunité de groupe (*herd immunity*) qui confère une protection aux personnes non immunisées. Ces personnes non immunisées peuvent être des personnes vaccinées qui ne réagissent pas suffisamment au vaccin ou des personnes qui n'ont pas (encore) été vaccinées pour diverses raisons. En Belgique, il existe une importante immunité de groupe contre la rougeole. Quelques foyers de rougeole ont pourtant été constatés récemment. Il est donc important de chercher à atteindre un degré de vaccination aussi élevé que possible et d'administrer les deux doses recommandées du vaccin.

**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 C.B.I.P.)  
C.B.I.P.  
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

C.B.I.P.  
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) (changements d'adresse  
postale pour les pharmaciens, changements d'adresse  
e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce  
qui concerne les médecins et les dentistes, les chan-  
gements 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)

### COMITE DE REDACTION

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, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des  
Médicaments et des Produits de Santé), E. Delmée, P. De Paepe (Université Gent),  
N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,  
T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele  
(Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge),  
K. Vantieghem.

---

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:  
J.M. MALOTEAUX  
Chaussée de Bruxelles, 633  
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-  
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises  
sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne  
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

## TRAITEMENT DE FOND DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, le traitement de fond par des *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) constitue la pierre angulaire du traitement médicamenteux. Les recommandations actuelles plaident pour une prise en charge précoce et intensive dans le but d'atteindre une rémission clinique et radiologique, ou le plus faible niveau possible d'activité de la maladie, endéans les 3 à 6 premiers mois. Le méthotrexate, un DMARD classique, à dose suffisamment élevée, représente le premier choix. Dans les formes très actives de la maladie, il peut toutefois être nécessaire de recourir dès le début à l'association de plusieurs DMARD, avec ou sans glucocorticoïdes. Il n'est pas prouvé qu'au stade précoce de la maladie, l'association d'un DMARD classique et d'un agent biologique tel qu'un inhibiteur du TNF, soit plus efficace que l'association d'un DMARD classique et de glucocorticoïdes. Tenant compte en outre du coût et des conditions de remboursement des inhibiteurs du TNF, leur utilisation est à réserver aux formes actives et évolutives de polyarthrite rhumatoïde ne répondant pas suffisamment à au moins deux DMARD classiques, dont le méthotrexate.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie immunitaire chronique qui se manifeste par des symptômes articulaires (douleur, gonflement, raideur, limitation des mouvements), parfois par des symptômes généraux (fatigue, fièvre, sudation, perte de poids) et des atteintes systémiques (nodules, atteintes pulmonaires, vasculite...). La polyarthrite rhumatoïde se manifeste classiquement par une atteinte polyarticulaire symétrique des articulations de la main et du pied. Au cours de l'évolution de la maladie, le processus peut toutefois s'étendre à n'importe quelle articulation, y compris les grosses articulations. La maladie peut aussi se présenter de façon atypique (mono- ou oligoarthrite). La maladie peut évoluer vers la destruction des articulations et est associée au long cours à un risque accru de maladies cardio-vasculaires et à de l'ostéoporose. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est multidisciplinaire et repose sur des mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (kinésithérapie, ergothérapie, soutien psychologique). Le traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde a déjà été discuté dans les Folia de mars 2005 et février 2008.

Le traitement symptomatique fait appel à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et à des glucocorticoïdes. Le traitement de fond par des *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) constitue la pierre angulaire du traitement médicamenteux et fait appel à des DMARD classiques (tels le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, les antipaludéens chloroquine et hydroxychloroquine), ainsi qu'à des DMARD développés plus récemment, en particulier les agents biologiques. À côté des DMARD, les glucocorticoïdes exercent eux aussi un effet favorable sur l'évolution de la maladie. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a fortement évolué ces dernières années; cet article se base surtout sur les recommandations publiées récemment par le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) ainsi que par l'*European League Against Rheumatism* (EULAR).

### Objectif du traitement

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'atteindre endéans les 3 ou 6 premiers mois une rémission clinique et radiologique, ou au moins le plus faible ni-

veau possible d'activité de la maladie. Plusieurs études randomisées contrôlées ont en effet montré un effet bénéfique d'une prise en charge précoce et intensive sur l'évolution des symptômes cliniques, la destruction articulaire, la fonctionnalité et la qualité de vie à long terme.

Il est dès lors recommandé de référer le plus rapidement possible à un rhumatologue tout patient susceptible d'être atteint d'une polyarthrite rhumatoïde et, lorsque le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est confirmé, d'instaurer sans délai un traitement de fond par un DMARD. Le traitement sera ensuite évalué régulièrement (tous les 2 mois) et adapté de façon à atteindre l'objectif visé dans un délai de 3 à 6 mois (« treat to target »).

### Traitement de fond

De nombreux médicaments sont proposés comme traitement de fond. Parmi ceux-ci, on distingue les DMARD classiques, tels le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, les antipaludéens chloroquine et hydroxychloroquine, et les DMARD plus récents, en particulier les agents biologiques, tels les inhibiteurs du TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab), l'abatacept, le rituximab et le tocilizumab. Il n'existe plus de spécialités à base de sel d'or en Belgique. Bien que les glucocorticoïdes ne soient pas considérés comme DMARD, ils exercent aussi un effet favorable sur l'évolution de la maladie.

#### *Quel est le traitement de premier choix ?*

Le *méthotrexate* est efficace à la fois sur les symptômes cliniques et sur les signes radiologiques de la polyarthrite rhumatoïde et représente le traitement de premier choix. Le traitement est administré par voie orale

en une prise par semaine; la dose de départ est généralement de 7,5 à 15 mg *par semaine* et celle-ci peut être augmentée progressivement jusqu'à 25 mg par semaine. La dose hebdomadaire peut éventuellement être fragmentée en 3 prises à 12 heures d'intervalle. Les principaux effets indésirables du méthotrexate aux doses utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde consistent en une hépatotoxicité, des troubles gastro-intestinaux, des troubles hématologiques et rarement une atteinte pulmonaire. La déficience en acide folique peut augmenter la toxicité du méthotrexate, et l'administration d'acide folique (en préparation magistrale) à raison de 5 à 10 mg par semaine, soit en prises journalières (1 mg par jour), soit en une prise hebdomadaire (5 mg par semaine), permet de diminuer certains effets indésirables du méthotrexate (p. ex. les troubles gastro-intestinaux et hématologiques) [voir Folia d'avril 2006].

Le *léflunomide* et la *sulfasalazine* peuvent être des alternatives pour le traitement précoce en cas de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate, mais leur efficacité et leur innocuité sont moins bien étayées. Les antipaludéens *chloroquine* et *hydroxychloroquine* paraissent moins efficaces que les autres DMARD mais ils sont parfois utilisés, p. ex. dans les formes plus légères de polyarthrite rhumatoïde ou en association. Le léflunomide et le méthotrexate sont contre-indiqués pendant la grossesse, mais aussi avant la conception (pendant 3 à 6 mois avant la conception pour le méthotrexate, pendant 1 à 2 ans pour le léflunomide).

#### *Monothérapie ou association de DMARD ?*

Il est généralement admis que les patients avec un pronostic favorable répondent souvent bien à une monothérapie par le métho-

trexate. Par contre, les patients atteints d'une forme grave et agressive répondent mieux à un schéma de départ comportant également des glucocorticoïdes. Des études ont montré que l'association d'un autre DMARD (DMARD classique ou agent biologique) au méthotrexate augmente son efficacité à la fois sur les symptômes cliniques et sur les signes radiologiques de la polyarthrite rhumatoïde.

- Selon les recommandations de EULAR, l'administration d'un DMARD classique (en général le méthotrexate), éventuellement en association à des glucocorticoïdes à faible dose (max. 10 mg de prednisolone ou équivalent par jour), constitue le traitement de première intention au stade précoce de la maladie. En cas d'efficacité insuffisante après 6 mois de traitement par le méthotrexate, il convient d'associer un autre DMARD classique. Un agent biologique, en général un inhibiteur du TNF, peut être associé au méthotrexate en l'absence de réponse aux DMARD classiques et en présence de facteurs de pronostic défavorables (p. ex. un taux élevé d'anticorps tel que le facteur rhumatoïde ou les anticorps anti-CCP, un score élevé d'activité de la maladie, des paramètres inflammatoires élevés, l'apparition rapide d'érosions articulaires). Il ressort toutefois d'un article paru récemment dans le *British Medical Journal* que la plus-value des agents biologiques semble limitée en valeur absolue.

- Selon les recommandations de NICE, il est préférable de proposer d'emblée une association de DMARD classiques (méthotrexate + au moins un autre DMARD classique) et de glucocorticoïdes à court terme, sauf en cas de contre-indication (p. ex. en raison d'une co-morbidité ou en cas de grossesse). Les inhibiteurs du TNF ne sont à envisager

qu'en cas d'efficacité insuffisante d'au moins deux DMARD classiques (dont le méthotrexate) administrés pendant 6 mois.

Il n'existe actuellement pas de consensus permettant de privilégier une de ces deux approches. Il convient également de tenir compte des conditions de remboursement de l'INAMI (voir plus loin).

#### *Quel est le rôle des glucocorticoïdes ?*

Outre leur effet symptomatique anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes exercent aussi un effet favorable sur l'évolution de la maladie. Une revue systématique d'études randomisées a montré que l'administration de glucocorticoïdes par voie orale (7,5 à 10 mg/jour de prednisolone ou équivalent) en association à un DMARD ou à une association de DMARD diminue la destruction articulaire et améliore les symptômes. Etant donné que les glucocorticoïdes diminuent rapidement l'activité de la maladie, ils peuvent être utiles lors de l'instauration d'un traitement de fond (parfois à dose plus élevée avec ensuite diminution de la dose). Vu les risques d'un traitement prolongé par des glucocorticoïdes, il est toutefois préférable d'arrêter ce traitement ou de maintenir la dose aussi faible que possible dès que les symptômes sont sous contrôle.

#### *Les agents biologiques*

Les agents biologiques regroupent les inhibiteurs du TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab) ainsi que l'abatacept, le rituximab et le tocilizumab.

- Vu la plus grande expérience avec les inhibiteurs du TNF, ces derniers sont actuellement un premier choix lorsque le recours à un agent biologique s'avère nécessaire, p. ex. en cas d'efficacité insuffisante d'une association de DMARD classiques. En l'ab-

sence d'études comparatives directes entre les différents inhibiteurs du TNF, il n'est pas possible de privilégier l'un de ces médicaments par rapport aux autres. Les inhibiteurs du TNF sont en principe administrés en association avec le méthotrexate, étant donné la plus grande efficacité de cette association par rapport à chacun des médicaments utilisés séparément. Au stade précoce de la maladie, il n'est pas prouvé que l'association d'emblée d'un inhibiteur du TNF et d'un DMARD classique soit plus efficace que l'association de glucocorticoïdes et d'un DMARD classique. Il convient en outre de tenir compte de leur coût et des conditions de remboursement [N.d.l.r.: en Belgique, les inhibiteurs du TNF bénéficient d'une intervention de l'INAMI dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde uniquement en cas de réponse insuffisante à l'utilisation optimale préalable d'au moins deux DMARD classiques (successivement ou en association), dont le méthotrexate (situation au 01/08/11)].

Les principaux effets indésirables des inhibiteurs du TNF consistent en des réactions allergiques (locales et générales) et en une sensibilité accrue aux infections bactériennes ou virales, avec réactivation possible de la tuberculose [voir Folia de septembre 2005]. Il est suggéré que l'emploi de ces médicaments est associé à un risque accru de lymphome [voir Folia de janvier 2010], mais il n'est pas clairement prouvé que ce risque soit plus élevé chez les patients traités par un inhibiteur du TNF que chez les autres patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde indépendamment de tout traitement. Les RCP des spécialités à base d'un inhibiteur du TNF déconseillent l'utilisation pendant la grossesse vu le manque de données. Avec certains inhibiteurs du TNF, l'expérience – bien que limitée – paraît toutefois rassurante et il est

dès lors suggéré que les inhibiteurs du TNF pourraient être une alternative lorsque des DMARD tératogènes, tels le méthotrexate et le léflunomide, doivent être arrêtés préalablement à une grossesse.

– Selon NICE et EULAR, en l'absence de réponse ou en cas de mauvaise tolérance aux inhibiteurs du TNF, d'autres agents biologiques tels que l'abatacept, le rituximab ou le tocilizumab peuvent être envisagés, de préférence en association au méthotrexate. Les données disponibles ne permettent pas de privilégier l'un de ces médicaments par rapport aux autres. [N.d.l.r.: en Belgique, l'abatacept et le tocilizumab bénéficient d'une intervention de l'INAMI selon les mêmes conditions que pour les inhibiteurs du TNF, tandis que le rituximab n'est remboursé qu'en cas d'échec d'un traitement de fond comportant au moins un inhibiteur du TNF]. Comme tous les immunomodulateurs, ces médicaments peuvent favoriser l'apparition d'infections. Vu l'absence de données, ces agents biologiques sont à éviter pendant la grossesse et chez les femmes qui envisagent une grossesse.

### **Arrêt du traitement**

Chez les patients qui présentent une rémission clinique persistante, la question se pose souvent de savoir si le traitement de fond peut être diminué ou arrêté. L'arrêt du traitement de fond peut provoquer une poussée inflammatoire et une diminution progressive et lente du traitement de fond n'est envisageable qu'en cas de rémission prolongée (plus de 6 mois), et en concertation avec le rhumatologue et le patient.

### **Références**

Les références sont disponibles sur notre site Web [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

### LE CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE ATTIRE L'ATTENTION SUR LA VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 07/07/11]

Suite à l'émergence récente de foyers de rougeole en Belgique et dans d'autres pays européens, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) attire l'attention sur la vaccination contre la rougeole: voir [www.health.belgium.be/portal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/index.htm](http://www.health.belgium.be/portal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/index.htm) (communiqué du 30/06/11). Le CSS signale qu'entre janvier et mai 2011, 400 cas de rougeole ont été signalés en Belgique, c.-à-d. dix fois plus que durant toute l'année 2010. Une augmentation du nombre de cas de rougeole a été également observée dans d'autres pays européens. On a constaté que, dans la plupart des cas, il s'agissait d'enfants ou d'adultes non vaccinés contre la rougeole; des cas ont également été rapportés chez des enfants de moins de 12 mois, c.-à-d. avant l'âge de la première dose du vaccin.

Le CSS plaide en faveur d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et insiste sur la nécessité d'administrer les deux doses recommandées (première dose à l'âge de 12 mois, deuxième dose à l'âge de 10 à 13 ans; il s'agit chaque fois d'un vaccin combiné contre les oreillons, la rougeole et la rubéole).

Dans certaines circonstances, il peut être nécessaire d'administrer une dose du vaccin chez l'enfant à partir de l'âge de 6 mois. C'est le cas par exemple en cas de voyage dans des pays tropicaux et, selon le CSS, également en cas de voyage dans certains pays européens avec un risque épidémique accru,

p.ex. la France, l'Allemagne, l'Espagne [voir [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/Documents/2011\\_06\\_17\\_measles\\_update\\_mass%20gatherings.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/Documents/2011_06_17_measles_update_mass%20gatherings.pdf)]. Lorsque la vaccination est débutée avant l'âge d'un an, une nouvelle injection doit être administrée vers l'âge de 1 an (au moins 4 semaines après la première dose) étant donné que la protection conférée par le vaccin avant l'âge d'un an n'est que de courte durée, ainsi qu'à l'âge de 10 à 13 ans.

Le CSS stipule aussi qu'une vaccination de rattrapage est souhaitable chez les personnes nées après 1970 qui n'ont pas fait la rougeole et qui n'ont pas (ou pas complètement) été vaccinées: cette vaccination de rattrapage consiste en l'administration de 2 doses avec un intervalle d'au moins 4 semaines. Les personnes nées avant 1970 peuvent être considérées comme protégées.

Etant donné que le vaccin contre les oreillons, la rougeole et la rubéole est un vaccin vivant, celui-ci ne peut en principe pas être administré aux femmes enceintes, et il est également préférable d'éviter une grossesse dans le mois qui suit la vaccination; en cas de vaccination accidentelle, la femme peut toutefois être rassurée (pas de preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité), et une interruption de grossesse ne doit pas être envisagée.

Si une personne non vaccinée contre la rougeole entre en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle.

## VARENICLINE ET RISQUE ACCRU D'ACCIDENTS CARDIO-VASCULAIRES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 07/07/11]

La presse a fait état récemment d'un risque accru d'accidents cardio-vasculaires associé à la varénicline (Champix®), un médicament proposé pour faciliter le sevrage tabagique. Cette information fait suite à la publication le 4 juillet dernier dans le *Canadian Medical Association Journal* [CMAJ 2011; doi: 10.1503/cmaj.110218] d'une méta-analyse de 14 études randomisées contrôlées portant sur plus de 8.000 patients, dans laquelle la varénicline est associée à une augmentation de 72% du risque d'accidents cardio-vasculaires par rapport au placebo (1,06% des patients sous varénicline versus 0,82% des patients sous placebo; odds-ratio de 1,72 avec un intervalle de confiance à 95% de 1,09 à 2,7).

Peu de temps avant la publication de cette méta-analyse, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine avait déjà publié un avertissement [[www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm)], indiquant une légère augmentation du risque de certains événements cardio-vasculaires chez des patients traités par la varénicline. Cet avertissement de la FDA reposait sur les résultats d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, d'une durée d'un an, portant sur 700 patients atteints d'une affection cardiaque stable [Circulation 2010; 121:221-9 (doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008) avec un éditorial 188-90 (doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915546)]. Bien que les investigateurs de cette étude concluaient que globalement la varénicline n'est pas associée à un risque accru d'évènements cardio-vasculaires et de mortalité, une sous-analyse a révélé que certains événements cardio-vasculaires (angine de poitrine, infarctus du myo-

carde non fatal, artériopathie périphérique, procédures de revascularisation coronarienne) étaient toutefois plus fréquents chez les patients sous varénicline que chez les patients sous placebo.

Le risque d'accidents cardio-vasculaires avec la varénicline n'était toutefois pas méconnu. Déjà en 2007, l'*European Medicines Agency* (EMA) avait fait mentionner dans le RCP de la varénicline (Champix®) que « quelques cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez des utilisateurs » [voir mise à jour des Fiches de transparence dans les Folia de décembre 2007].

Bien que l'augmentation du risque d'accidents cardio-vasculaires rapportée avec la varénicline dans la méta-analyse mentionnée plus haut constitue en soi un signal d'alarme, il faut attirer l'attention sur le fait que ce risque reste faible en valeurs absolues et qu'il doit être mis en balance avec le risque cardio-vasculaire associé au tabagisme.

Lors de la prescription d'un médicament visant à faciliter le sevrage tabagique, il importe néanmoins de bien mettre en balance les avantages escomptés et les risques du traitement. Dans le cas de la varénicline, on tiendra compte non seulement du risque bien connu d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques (entre autres dépression avec idées suicidaires, voir Folia de mai 2008) mais donc aussi du risque – bien que faible – d'accidents cardio-vasculaires. Il existe des alternatives efficaces pour faciliter le sevrage tabagique [voir Fiche de transparence « Prise en charge du sevrage tabagique »], notamment différentes formes de substitution nicotinique avec lesquelles le risque cardio-vasculaire paraît moins prononcé.

---

## VACCINATION CONTRE LE HPV: AUSSI GRATUITE EN COMMUNAUTE FRANÇAISE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 25/08/11]

Depuis septembre 2010, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) (au moyen de Gardasil®) est proposée gratuitement via les écoles aux jeunes filles en première année secondaire en Communauté flamande. Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2011, la vaccination contre le HPV (au moyen de Cervarix®) est aussi proposée gratuitement en Communauté française, et ce également via les écoles, aux jeunes filles en deuxième année secondaire.

La vaccination contre le HPV chez les jeunes filles de 10 à 13 ans est reprise dans le calendrier vaccinal de base recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé (voir tableau 12a dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2011). Il est admis que, pour obtenir un rapport coût-efficacité optimal, la vaccination doit avoir lieu avant les premiers rapports sexuels [voir Folia d'avril 2008]. Certaines questions au sujet de la vaccination contre le HPV restent cependant sans réponse. Les données cliniques actuelles relatives à l'efficacité du vaccin concernent les lésions précancéreuses, et non le cancer du col de l'utérus en soi, et ces données ont été

obtenues chez des jeunes filles et des femmes âgées de plus de 14-15 ans. Comme le signale l'auteur d'un commentaire récent dans *The Lancet* [2011;377:2057-8], de telles données indirectes ne sont pas suffisantes; les auteurs plaident en faveur d'un suivi de l'effet de la vaccination, ce qui n'apportera une réponse définitive qu'après plusieurs années. Chez les jeunes filles préadolescentes (âgées de moins de 14-15 ans), on ne dispose pas de données de suivi concernant l'efficacité en termes de prévention d'une infection ou de lésions précancéreuses; des données immunologiques révèlent toutefois que la réponse immunitaire chez les filles âgées de moins de 14 ans est au moins aussi bonne que chez les filles âgées de plus de 14 ans. La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas connue; les données immunologiques dans les études indiquent qu'il existe en tout cas un effet protecteur pendant 7 ans après la vaccination. Le dépistage reste actuellement le principal moyen de prévention du cancer invasif du col de l'utérus et de la mortalité qui y est associée, même chez les jeunes filles et les femmes vaccinées.

---

## PIOGLITAZONE (ACTOS®): NOUVELLES PRECAUTIONS EN RAISON D'UNE FAIBLE AUGMENTATION DU RISQUE DE CANCER DE LA VESSIE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 28/07/11]

Il a été suggéré, sur base d'études épidémiologiques récentes réalisées aux Etats-Unis et en France, que les patients traités par la pioglitazone (Actos®, un antidiabétique oral) ont un risque légèrement accru de développer un cancer de la vessie [voir « Bon à savoir » du 10/06/11]. Ce risque de cancer de la vessie avait déjà été constaté chez le rat dans

des études précliniques, ce qui figure dans le RCP. Le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'*European Medicines Agency* (EMA) a réévalué les données disponibles à ce sujet. Sa conclusion est que la pioglitazone est associée à une faible augmentation du risque de cancer de la vessie, mais que chez un nombre limité de patients

diabétiques de type 2, la balance bénéfices-risques de la pioglitazone reste néanmoins positive. Le CHMP recommande toutefois de ne pas utiliser la pioglitazone chez les patients atteints ou avec des antécédents de cancer de la vessie ainsi que chez les patients présentant une hématurie macroscopique non investi-

guée. Comme mentionné dans le Répertoire Commenté des Médicaments, la place de la pioglitazone dans la prise en charge du diabète de type 2 reste limitée et la pioglitazone ne devrait être utilisée qu'en troisième intention. [www.ema.europa.eu (mot-clé: Actos; communiqué du 21/07/2011)]

## Informations récentes juillet 2011

Pour les "Informations Récentes" d'août-septembre 2011, voir la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web et les Folia d'octobre 2011

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée

- Une nouvelle spécialité à base de **prednisone (Lodotra®▼)**; chapitre 5.4.7.) est proposée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère. La prednisone est métabolisée par le foie en prednisolone; celle-ci convient mieux en cas d'insuffisance hépatique grave. La posologie recommandée dans le RCP est de 10 mg par jour. En raison de son délai d'action, cette préparation est administrée en une prise avant le coucher, avec de la nourriture, contrairement aux glucocorticoïdes à libération normale qui sont administrés le matin.

- Le **dénosumab (Prolia®▼)**; chapitre 9.5.7.) qui avait été annoncé prématurément dans les informations récentes de décembre 2010 est maintenant disponible sur le marché. Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain (reconnaissant la cytokine Rankl) qui est proposé, en association à un apport adéquat en calcium et en vitamine D, dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausiques à risque élevé de fractures et chez les hommes atteints d'un cancer de

la prostate recevant un traitement hormono-ablatif. Le traitement consiste en une injection sous-cutanée tous les 6 mois. Comme déjà mentionné dans les Folia de janvier et d'avril 2011, il est difficile de situer la place du dénosumab dans la prise en charge de l'ostéoporose. Une diminution de l'incidence des fractures vertébrales symptomatiques et des fractures de la hanche a été constatée dans une large étude randomisée contrôlée par placebo chez des femmes ostéoporotiques, mais le bénéfice en valeurs absolues paraît faible et on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres traitements de l'ostéoporose. Chez les hommes castrés en raison d'un cancer de la prostate, l'effet sur les fractures symptomatiques n'est pas suffisamment démontré. Les données concernant l'innocuité à long terme sont elles aussi limitées. Un risque d'infections et un risque de cancer à long terme ne peuvent être exclus. Il convient en outre de tenir compte de son coût élevé pour la société. Le dénosumab est remboursé par l'INAMI (catégorie b, selon le chapitre IV).

- Des **cas graves d'hypersensibilité** incluant des cas d'angioedèmes ont été rapportés récemment avec le **prasugrel** (Efient®▼). Cette thiénopyridine est proposée, en association à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des affections thrombo-emboliques artérielles chez les patients avec un syndrome coronarien aigu traités par angioplastie coronaire percutanée [voir Folia

de juillet 2010]. Le délai de survenue de ces cas d'hypersensibilité est variable, allant d'une survenue immédiate ou en quelques heures, à une survenue après 5 à 10 jours. La prudence est donc de rigueur lors de la prescription de prasugrel, notamment chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres thiénopyridines comme le clopidogrel. Le RCP de Efient® a été adapté.

## Communiqué par le Centre de pharmacovigilance

### LA FDA LIMITE L'UTILISATION DE LA SIMVASTATINE A DOSE ELEVEE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 16/06/11]

Sur base des résultats de l'étude SEARCH, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis a déjà attiré l'attention sur le risque accru de toxicité musculaire, y compris de rhabdomyolyse, lors de l'utilisation de doses élevées de simvastatine (80 mg par jour): l'incidence de la myopathie était de 0,9% avec la dose de 80 mg par rapport à 0,02% avec la dose de 20 mg [voir Folia de juillet 2010].

Après avoir réévalué les données de l'étude SEARCH, la FDA recommande dans un communiqué récent (08/06/11, via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm)) de ne plus initier de nouveau traitement par la simvastatine à la dose de 80 mg par jour et de ne poursuivre le traitement à cette dose élevée que chez les patients prenant le médicament depuis plus d'un an sans problème de toxicité musculaire. La FDA recommande aussi de tenir compte du risque d'interactions avec d'autres médicaments (notamment les inhibiteurs du CYP3A4 pour l'atorvastatine et la simvastatine, et les inhibiteurs du

CYP2C9 pour la fluvastatine; voir les tableaux des interactions Ic, Id et Ie dans le Répertoire Commenté des Médicaments).

En Belgique, le RCP des médicaments à base de simvastatine recommande de réserver la dose de 80 mg par jour aux patients ayant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardio-vasculaires, chez lesquels une dose plus faible n'a pas suffi.

La toxicité musculaire constitue un effet indésirable dose-dépendant de toutes les statines. Comme mentionné dans les Folia de février 2011, certaines études montrent un bénéfice limité en termes de morbidité et de mortalité en cas d'utilisation d'une dose élevée de statine par rapport à une dose standard, chez des patients ayant un risque cardio-vasculaire très élevé (antécédents cardio-vasculaires, syndrome coronarien aigu). Si l'on envisage chez ces patients d'utiliser une statine à dose élevée, il convient de mettre en balance le bénéfice supplémentaire éventuel et le risque accru d'effets indésirables ainsi que le coût plus élevé.

