

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Janvier 2012
Volume 39
Numéro 1

Nouveautés 2006: état de la question 5 ans plus tard

> **p. 1**

En bref: essais cliniques promotionnels

> **p. 7**

Bon à savoir

- Exénatide et sitagliptine: un signal, mais pas de preuve d'un risque accru de pancréatite et de cancer

> **p. 8**

- Lien vers les notices pour le public sur notre site Web

> **p. 8**

Pharmacovigilance: profil d'innocuité cardio-vasculaire du tiotropium

> **p. 9**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le présent numéro reprend l'article «Nouveautés 2006: état de la question 5 ans plus tard». Cet article propose une évaluation de médicaments lancés sur le marché il y a cinq ans de cela et qui ont un impact dans la pratique générale. Nous avons l'intention de publier dorénavant chaque année, dans les Folia de janvier, une telle évaluation des médicaments commercialisés 5 ans auparavant. Il est utile en effet de faire le point après un certain temps et de vérifier, pour certaines nouvelles molécules, si les attentes qui reposaient sur des données d'études plutôt limitées, sont confirmées. Ceci n'est possible qu'après une utilisation à plus grande échelle, sur une plus longue durée, dans des conditions de vie réelle et dans un groupe de patients plus hétérogène. Il ressort de ce premier bilan qu'avec un peu plus de recul, l'évaluation est souvent moins enthousiaste que l'information donnée au moment du lancement du nouveau médicament.

Le communiqué de pharmacovigilance au sujet du tiotropium aborde la question de savoir si la forme d'administration (poudre à inhaler par rapport à un aérosol doseur) peut avoir un impact sur le degré d'innocuité. Certaines données indiquent en effet que l'aérosol doseur serait plus fréquemment associée à des effets indésirables cardio-vasculaires. Il faudra attendre davantage de données issues d'études comparatives pour pouvoir tirer une conclusion.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou 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^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: 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^{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 (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 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)

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), A. Crepel, 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. Vantiegheem.

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)

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.

NOUVEAUTES 2006: ETAT DE LA QUESTION 5 ANS PLUS TARD

Chaque mois, les « Informations récentes » dans les Folia et dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web vous informe de la commercialisation des nouveaux principes actifs. Les données à ce moment ne sont cependant pas toujours suffisantes pour préciser leur place dans l'arsenal thérapeutique, et leur profil d'effets indésirables est encore souvent trop peu connu. Le présent article tente, 5 ans après leur commercialisation, de faire le point sur un certain nombre de nouveautés parues en 2006. Parmi les médicaments parus

en 2006, nous avons choisi de ne discuter ici que des médicaments ayant un impact dans la pratique générale, et de ne pas revenir sur des médicaments plus spécialisés tels que des antitumoraux, des médicaments orphelins ou des antirétroviraux. Les principales sources sur lesquelles se base cet article sont les suivantes : *Clinical Evidence* (BMJ version), *Cochrane Library*, *Farmacotherapeutisch Kompas*, *Martindale* ainsi que les recommandations de *NICE*. Si d'autres références ont été consultées, elles sont mentionnées dans le texte.

Atomoxétine

L'atomoxétine n'est pas un premier choix lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire dans la prise en charge du syndrome d'hyperactivité et de manque d'attention (ADHD), et il n'est pas prouvé qu'elle apporte une plus-value chez les patients ne répondant au méthylphénidate.

L'atomoxétine (Strattera®) est un sympathicomimétique à action centrale proposé dans l'ADHD chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans et les adolescents [voir Folia de novembre 2006]. Plusieurs études randomisées contrôlées et une méta-analyse ont montré une plus grande efficacité à court terme de l'atomoxétine par rapport au placebo sur les symptômes d'ADHD [voir Fiche de transparence « Prise en charge de l'ADHD »].

Deux études randomisées en double aveugle chez des enfants ou des adolescents ont comparé l'atomoxétine par rapport au méthylphénidate (Rilatine®), le médicament de référence dans l'ADHD. La première étude, ayant inclus 516 patients pendant 6 semaines, a montré un effet plus marqué du méthylphénidate sur les symptômes d'ADHD (56% de répondants sous

méthylphénidate versus 45% sous atomoxétine) [voir Folia de décembre 2008]. Dans la deuxième étude ayant inclus 330 patients pendant 8 semaines, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le taux de répondants sous méthylphénidate (81,1%) et sous atomoxétine (75,9%), et les auteurs ont conclu à la « non-infériorité »¹ de l'atomoxétine [*La Revue Prescrire* 2009; 29:731-5].

Le profil d'effets indésirables de l'atomoxétine ne paraît pas plus favorable que celui du méthylphénidate. Outre les principaux effets indésirables tels que troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, troubles du sommeil et troubles neuropsychiques, un risque accru de comportements suicidaires, de convulsions et d'événements cardio-vasculaires (arythmies, mort subite, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) a été

1 Une étude de non-infériorité tente de démontrer si un nouveau traitement est moins efficace ou non qu'un traitement de référence.

signalé [voir Folia de novembre 2007 et juin 2008]. Un ralentissement de la croissance chez

les enfants traités par l'atomoxétine a été signalé récemment [*La Revue Prescrire* 2011;21:108-9].

Brivudine

La brivudine n'offre pas de plus-value par rapport à l'aciclovir et au famciclovir dans la prise en charge du zona.

La brivudine (Zerpex®, Zonavir®) est un antiviral enregistré pour le traitement précoce, par voie orale, du zona en phase aiguë chez des patients immunocompétents [voir Folia de novembre 2006]. L'efficacité de la brivudine sur la douleur et les lésions cutanées en phase aiguë semble comparable à celle de l'aciclovir et du famciclovir.

En prévention des douleurs post-herpétiques, les résultats d'une étude randomisée contrôlée indiquent une efficacité comparable de la brivudine par rapport au famciclovir; la dose de famciclovir utilisée dans cette étude était cependant plus faible que la dose usuelle. [Voir Fiche de transparence « Prise en charge du zona »]

Glucosamine

Les données actuelles ne permettent pas de conclure à un effet favorable avéré de la glucosamine dans le traitement de l'arthrose.

Le sulfate de glucosamine (Dolenio®, Donacom®, Glucosamine Pharma Nord®) est proposé dans le traitement des symptômes de la gonarthrose légère à modérée [voir Folia de juin 2006]. Il ressort d'une méta-analyse récente que la glucosamine (sous forme de sulfate ou de chlorhydrate), seule ou en association à la chondroïtine, n'a pas d'impact cliniquement significatif par rapport au placebo sur les douleurs liées à l'arthrose du genou ou de la hanche. Cette méta-analyse a cependant fait l'objet de nombreuses critiques en raison de l'hétérogénéité des études en ce qui concerne les préparations de glucosamine utilisées, des critères de sélection des patients, mais aussi en raison de la méthodo-

logie utilisée. Par ailleurs, des données limitées chez des patients présentant des lombalgies et de l'arthrose lombaire ne révèlent pas non plus de bénéfice de la glucosamine sur l'invalidité liée à la douleur [voir Folia d'avril 2011]. Toutes ces données ne permettent donc pas de conclure à un effet favorable avéré de la glucosamine par rapport au placebo chez les patients souffrant d'arthrose; par ailleurs, elles ne révèlent pas non plus un risque accru d'effets indésirables. Il convient d'être attentif à la possibilité d'interactions notamment avec les antagonistes de la vitamine K avec risque de saignement [*La Revue Prescrire* 2010; 30: 663].

Omalizumab

L'usage de l'omalizumab doit rester limité aux cas d'asthme allergique grave avec des exacerbations aiguës sévères. Selon GINA (*Global Initiative for Asthma*), l'omalizumab ne devrait être envisagé que chez les patients allergiques avec un taux élevé d'IgE, présentant encore des exacerbations malgré un traitement par des corticostéroïdes inhalés à doses élevées et un β_2 -mimétique à longue durée d'action.

L'omalizumab (Xolair®), un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-IgE, est proposé (en injection sous-cutanée) dès l'âge de 6 ans, dans le traitement de l'asthme allergique grave persistant avec une hypersensibilité médiée par des IgE, en complément au traitement conventionnel [voir Folia de juin 2006].

Une méta-analyse récente de 8 études contrôlées par placebo a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'omalizumab utilisé en complément des corticostéroïdes inhalés chez des enfants, des adolescents et des adultes atteints d'asthme allergique persistant de gravité modérée à sévère [*Chest* 2011; 139:28-35 (doi:10.1378/chest.10-1194)]. Les résultats révèlent que, par rapport au groupe placebo, les patients traités par l'omalizumab avaient plus de chance de pouvoir arrêter complètement les corticostéroïdes¹, ou d'en réduire la dose de plus de la moitié², et avaient un risque moindre d'exacerbations d'asthme³. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le risque d'effets indésirables graves. Toutes les études incluses dans cette méta-analyse étaient toutefois des études de courte durée (< 1 an), et des études de plus longue

durée sont en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'omalizumab [*Ann Intern Med* 2011; 154:JC5-11].

En termes d'innocuité, les céphalées et les réactions locales au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquents de l'omalizumab, mais des effets indésirables rares et graves (anaphylaxie, maladie sérique, thrombocytopénie) ont également été rapportés. Une étude (l'étude EXCELS, 8.000 patients suivis pendant 5 ans) est en cours pour évaluer l'innocuité à long terme de l'omalizumab. Une analyse intermédiaire des résultats suggère un risque accru d'événements cardio-vasculaires (AIT, AVC, angor, infarctus du myocarde, mort subite) chez les patients traités par l'omalizumab par rapport au groupe contrôle [voir communiqué du 16/07/09 de la *Food and Drug Administration* (FDA), via www.fda.gov; mot-clé: omalizumab]. Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs et ne permettent pas de tirer des conclusions définitives quant à un lien de causalité, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation de l'omalizumab [*La Revue Prescrire* 2010; 30:730-1].

1 RR = 1,80 (intervalle de confiance à 95% de 1,42 à 2,28) ; NNT= 5 (intervalle de confiance à 95% de 4 à 6)

2 RR = 1,34 (intervalle de confiance à 95% de 1,23 à 1,46) ; NNT= 5 (intervalle de confiance à 95% de 4 à 6)

3 RR = 0,57 (intervalle de confiance à 95% de 0,48 à 0,66) ; NNT=10 (intervalle de confiance à 95% de 7 à 13)

Oxycodone

L'oxycodone (OxyContin®, OxyNorm®), un dérivé semi-synthétique de la morphine, n'apporte pas de plus-value par rapport à la morphine en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement de la douleur. [*La Revue Prescrire* 2009; 29:313]

Rasagiline

Il n'est pas prouvé que la rasagiline apporte un avantage en termes d'efficacité ou d'effets indésirables par rapport aux antiparkinsoniens classiques, en particulier les agonistes dopaminergiques et la lévodopa, quel que soit le stade de la maladie. Un article sur la maladie de Parkinson paraîtra dans un des prochains numéros des Folia.

La rasagiline (Azilect®), un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) comme la sélégiline, est utilisée dans la maladie de Parkinson, soit en monothérapie au stade précoce de la maladie, soit en association à la lévodopa à un stade plus avancé de la maladie chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose consécutives à la prise chronique de lévodopa [voir Folia de septembre 2006]. Dans une étude randomisée contrôlée [*N Eng J Med* 2009; 361: 1268-78 (doi:10.1056/NEJMoa0809335)], menée auprès de patients au stade précoce de la maladie, la rasagiline à raison de 1 mg par jour a ralenti l'évolution de la maladie, mais cet effet n'a pas été constaté à la dose de 2 mg par jour. Ces résultats divergents ne permettent donc pas de conclure à un effet neuroprotecteur de la rasagiline. A un stade plus avancé de la maladie, l'ajout de rasagiline à la lévodopa permet

de raccourcir la durée des épisodes « off » et de diminuer la dose quotidienne de lévodopa, avec une légère amélioration des troubles moteurs. Sur base de comparaisons indirectes, il est suggéré que les agonistes dopaminergiques seraient plus efficaces que les inhibiteurs de la MAO-B et les inhibiteurs de la COMT. Des études comparatives s'avèrent nécessaires. [*Cochrane Library* 2010; issue 7]

En ce qui concerne les effets indésirables de la rasagiline, outre les effets indésirables dopaminergiques (tels que nausées, vomissements, dyskinésies...), il faut également signaler des troubles neurologiques et des effets cardiovasculaires (troubles du rythme, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde), ainsi qu'un risque d'interactions, notamment avec les inhibiteurs du CYP1A2 et les substances sérotoninergiques [voir Folia de février 2008].

Tolcapone

La place de la tolcapone dans le traitement de la maladie de Parkinson est limitée. Vu le risque plus grand d'effets indésirables, la tolcapone ne peut être utilisée qu'après échec de l'entacapone. Un article sur la maladie de Parkinson paraîtra dans un des prochains numéros des Folia.

La tolcapone (Tasmar®) est, comme l'entacapone, un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), et est utilisée dans la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, chez des patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose consécutives à la prise chronique de lévodopa et ne répondant pas ou intolérants à l'entacapone [voir Folia de juin 2006].

L'ajout d'un inhibiteur de la COMT à la lévodopa permet de raccourcir la durée des épisodes « off » et de diminuer la dose quotidienne de lévodopa, avec une légère amélioration des troubles moteurs. Sur base de comparaisons indirectes, il est suggéré que les

agonistes dopaminergiques seraient plus efficaces que les inhibiteurs de la MAO-B et les inhibiteurs de la COMT. Des études comparatives s'avèrent nécessaires. [*Cochrane Library* 2010; issue 7]

Une évaluation régulière de la fonction hépatique, est recommandée. En effet, bien que le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'*European Medicines Agency* (EMA) ait conclu à un rapport bénéfice-risque favorable de la tolcapone, il faut signaler que celle-ci avait été retirée du marché en Europe en 1998 en raison de son hépatotoxicité, avant d'être réintroduite sous certaines restrictions en 2006.

Vaccin contre le rotavirus

La balance bénéfico-risque de la vaccination contre le rotavirus est positive en prévention des diarrhées à rotavirus, mais il est difficile d'évaluer la balance coût-bénéfice de la vaccination dans un pays industrialisé comme la Belgique.

Un premier vaccin contre le rotavirus (Rotarix®), constitué d'un seul sérotype (humain), a été commercialisé en juin 2006 pour la prévention des gastro-entérites à rotavirus chez les nourrissons [voir Folia de juillet 2006]; un deuxième vaccin contre le rotavirus (Rotateq®), constitué de 5 sérotypes (humains-bovins), a ensuite été commercialisé en 2007. En Belgique, la vaccination contre le rotavirus fait partie du calendrier vaccinal de base recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé. Un effet favorable des vaccins contre le rotavirus a été démontré sur l'incidence des diarrhées à rotavirus (quel que soit le degré de sévérité), l'incidence des hospitalisations et des consultations en raison d'une diarrhée à rotavirus, et dans une moindre mesure, sur l'incidence des diarrhées en général [Cochrane Library 2010, issue 6]. Les données indiquent une diminution de la mortalité dans des régions où la mortalité liée aux diarrhées est élevée, mais ces données ne peuvent pas être extrapolées aux pays industrialisés où ces infections n'ont qu'une létalité très faible.

Vaccin contre le papillomavirus

La balance bénéfico-risque de la vaccination contre le papillomavirus (HPV) est positive en prévention des infections par le HPV et des dysplasies cervicales, mais il n'est pas prouvé à l'heure actuelle que la vaccination diminue l'incidence des cancers du col de l'utérus. La vaccination contre le HPV ne diminue en rien l'importance des mesures de prévention des maladies sexuellement transmissibles et du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Un vaccin recombinant constitué de protéines de papillomavirus humain (HPV) de types 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®) a été commercialisé en 2006 [voir Folia de janvier 2007]. Un vaccin bivalent contre les types 16 et 18 (Cervarix®) a été com-

mercialisé en 2007. La vaccination contre le papillomavirus fait partie du calendrier vaccinal de base recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé; celle-ci doit être effectuée avant les premiers rapports sexuels [voir Folia de septembre 2011]. La suspicion d'un risque d'invagination intestinale fait l'objet de discussions étant donné qu'un tel risque a été observé chez des enfants de plus de 6 mois qui avaient reçu un précédent vaccin contre le rotavirus (qui n'a jamais été commercialisé en Belgique). En ce qui concerne les vaccins actuellement disponibles, des données post-commercialisation ainsi que les résultats d'une étude récente [New Engl J Med 2011;364:2283-92] indiquent une faible augmentation du risque d'invagination intestinale, surtout dans les 7 jours suivant la vaccination. Ce risque est toutefois faible en chiffres absolus. Une mise en garde à ce sujet a été ajoutée en 2010 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, auparavant appelé notice scientifique) des vaccins contre le rotavirus; la vaccination contre le rotavirus est contre-indiquée au-delà de l'âge de 6 mois ainsi que chez les enfants ayant des antécédents d'invagination intestinale. On ne dispose actuellement pas d'études comparatives permettant de privilégier un vaccin par rapport à l'autre [voir Folia de juillet 2007].

Les données actuellement disponibles indiquent que, chez les femmes âgées de 15 à 25 ans n'ayant pas été infectées par le HPV, les vaccins contre le HPV sont très efficaces en prévention des infections par les génotypes présents dans les vaccins et des dysplasies cervicales quel qu'en soit le grade. Des données récentes suggèrent également une protection croisée avec certains types de HPV qui ne sont pas présents dans les vaccins. Bien que ces résultats soient encourageants, il faut garder à l'esprit que ces données se rapportent à des critères d'évaluation intermédiaires, et qu'il faudra des années avant de pouvoir évaluer l'effet de la vaccination sur l'incidence des cancers du col de

l'utérus. Sur base des données immunologiques, la durée de protection conférée par les vaccins serait d'au moins 7 ans. [*The Lancet* 2011; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70324-2]

Les effets indésirables des vaccins contre le HPV consistent principalement en des troubles bénins et transitoires (douleur, rougeur, gonflement), et le suivi après commercialisation n'a pas mis en évidence d'effets indésirables graves. Quelques cas de purpura thrombopénique idiopathique ont été décrits. On ne dispose actuellement pas d'études comparatives permettant de privilégier un vaccin par rapport à l'autre. [*La Revue Prescrire* 2011; 31:11 et 31:186]

Varénicline

Sur base de sa balance bénéfico-risque, et surtout en raison de la suspicion d'effets indésirables neuropsychiatriques et cardio-vasculaires, la varénicline n'apparaît pas comme un premier choix dans la prise en charge du sevrage tabagique.

La varénicline (Champix®), un agoniste partiel de certains récepteurs à l'acétylcholine, est proposée pour faciliter l'arrêt du tabagisme [voir Folia de janvier 2007]. Il ressort d'une Revue Cochrane [*Cochrane Library* 2011; issue 2] que la varénicline, à la dose standard de 2 mg par jour, augmente de plus de deux fois les chances de sevrage tabagique à long terme par rapport à une approche non médicamenteuse. La varénicline à une dose plus faible (1 mg p.j.) serait également efficace avec moins d'effets indésirables. Il convient toutefois de tenir compte de certaines limites de ces études étant donné que les patients inclus dans ces études bénéficiaient également de mesures d'accompagnement et que les patients avec des antécédents psychiatriques en étaient exclus. Plusieurs études ont révélé une plus grande efficacité de la varénicline par rapport à la bupropionne. Des données suggèrent également une plus grande efficacité de la varénicline par rapport à la substitution ni-

cotinique, mais cette faible différence ne paraît plus statistiquement significative après 6 mois [voir mise à jour de la Fiche de transparence dans les Folia de juin 2011].

La possibilité d'un risque accru d'effets neuropsychiatriques graves et d'un risque accru d'accidents cardio-vasculaires fait actuellement l'objet de discussions. En 2008, des données post-commercialisation ont conduit la FDA à émettre un avertissement sur le risque accru d'effets neuropsychiatriques graves tels que dépression, idées suicidaires, agitation, animosité, changements de comportement [voir Folia de mai et décembre 2008]. Plus récemment, la FDA a rapporté les résultats de deux études épidémiologiques dans lesquelles aucune différence en terme d'hospitalisations pour des raisons psychiatriques n'a été observée entre les patients sous varénicline et ceux sous substitution nicotinique [voir communiqué du 24/10/2011 via www.fda.gov; mot-clé: varenicline].

Ces résultats sont en contradiction avec les résultats d'une autre étude récente dans laquelle un risque statistiquement significativement plus élevé de dépression et d'idées suicidaires a été constaté avec la varénicline par rapport aux autres médicaments facilitant l'arrêt du taba-

gisme [*PloS One* 2011;6:e27016]. Par ailleurs, un risque accru d'accidents cardio-vasculaires (entre autres angine de poitrine et infarctus du myocarde non fatal) a également été signalé avec la varénicline [voir Folia de septembre 2011].

En bref

- Les *Archives of Internal Medicine* [2011;171:1100-7; (doi:10.1001/archinternmed.2011.241)] ont récemment publié un article sur l'étude STEPS, portant sur la spécialité Neurontin® (à base de gabapentine) dans l'épilepsie. Les auteurs de cet article concluent que l'étude STEPS était un **essai clinique promotionnel** (« seeding trial »). Dans un commentaire invité, publié dans le même journal [2011;171:1107-8 ; (doi:10.1001/archinternmed.2011.232)], on aborde la problématique générale des essais cliniques promotionnels. Un essai clinique promotionnel y est défini comme « l'étude d'un médicament ou d'un dispositif récemment autorisé dont le premier objectif n'est pas de répondre à une question scientifique importante mais d'introduire le nouveau produit et d'inciter les cliniciens à l'utiliser ». Il convient de bien faire la distinction entre les essais cliniques promotionnels et les études authentiques de phase IV qui évaluent la valeur (« effectiveness »)

du médicament dans la pratique journalière, donc après sa commercialisation. De telles études de phase IV sont absolument nécessaires, en particulier pour détecter des effets indésirables plus rares ou des effets qui se manifestent après un usage prolongé, mais également pour mieux positionner le produit en termes d'efficacité. Il est important d'encourager les patients à participer à des études cliniques, entre autres des études de phase IV, mais de telles études doivent être correctes du point de vue de la méthodologie, et la question posée doit être pertinente. Il importe que les cliniciens et les comités d'éthique médicale protègent les patients contre la participation à des essais cliniques promotionnels. La nouvelle législation européenne concernant la pharmacovigilance, qui entrera en vigueur en 2012, prévoit un contrôle plus strict par les autorités des projets et des réalisations d'études de sécurité observationnelles (non interventionnelles).

EXENATIDE ET SITAGLIPTINE: UN SIGNAL, MAIS PAS DE PREUVE D'UN RISQUE ACCRU DE PANCREATITE ET DE CANCER

[Déjà paru dans la rubrique " Bon à savoir " sur notre site Web le 29/09/11]

La presse a fait état récemment de l'inquiétude suscitée par une suspicion d'un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas et de la thyroïde avec l'exénatide (Byetta®) et la sitagliptine (Januvia®), deux médicaments antidiabétiques augmentant l'effet incrétine [voir Folia de février 2008]. Cette inquiétude fait suite à une étude suggérant un lien causal entre l'utilisation d'exénatide et de sitagliptine et un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas et de la thyroïde [*Gastroenterology* 2011;41:150-6 (doi:10.1053/j.gastr.2011.02.018)]. A partir de la base de données de pharmacovigilance de la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis, les investigateurs de cette étude ont comparé les notifications d'effets indésirables concernant l'exénatide et la sitagliptine entre 2004 et 2008 par rapport à celles concernant d'autres antidiabétiques. Dans cette analyse, le taux de notifications de pancréatites est apparu 11 fois plus élevé avec l'exénatide et 7 fois plus élevé avec la sitagliptine. Le taux de notifications de cancer du pancréas était environ 3 fois plus élevé avec chacun des deux médicaments, et le taux de notifications de cancer de la thyroïde était 5 fois plus élevé avec l'exénatide et 1,5 fois plus élevé avec la sitagliptine (statistiquement non significatif). Les auteurs concluent que ces données convergent avec d'autres données, provenant en-

tre autres d'études animales, indiquant un risque accru de pancréatite, et incitant à la prudence quant à la possibilité d'un risque accru de cancer à long terme. Cette étude a cependant fait l'objet d'un certain nombre de réactions, entre autres de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et du *Vlaamse Diabetes Vereniging* (VDV), mettant en exergue le fait que l'incidence d'effets indésirables ne peut pas être évaluée à partir d'une base de données de pharmacovigilance. Bien qu'un tel système de notifications spontanées soit très utile pour générer des signaux, ceux-ci doivent en effet être interprétés avec prudence et nécessitent d'être confrontés aux résultats d'études randomisées contrôlées et d'études de cohortes. En l'absence de telles études, on ne dispose actuellement d'aucune preuve permettant d'affirmer qu'il existe un lien causal entre l'utilisation d'un antidiabétique augmentant l'effet incrétine et un risque accru de cancer. Un suivi rigoureux des avantages et des risques potentiels des nouveaux médicaments est toutefois primordial. A l'heure actuelle, l'efficacité à long terme de l'exénatide et de la sitagliptine, surtout en ce qui concerne les complications micro- et macrovasculaires du diabète, ainsi que leur innocuité à long terme ne sont donc toujours pas connues, et la place de ces médicaments n'est pas encore claire.

LIEN VERS LES NOTICES POUR LE PUBLIC SUR NOTRE SITE WEB

Les notices pour le public peuvent désormais aussi être consultées sur notre site Web, en cliquant sur le plus petit symbole «gélule bleue» en regard du conditionnement des spécialités (juste avant le signe euro et après la grande «gélule bleue». Ce lien renvoie au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, auparavant ap-

pelé notice scientifique). Ce service a été mis en place en collaboration avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Les notices pour le public et les RCP sont accessibles sur notre site Web pour autant qu'ils le soient également sur le site Web de l'AFMPS.

PROFIL D'INNOCUITE CARDIO-VASCULAIRE DU TIOTROPIUM

Les bronchodilatateurs inhalés jouent un rôle central dans le traitement symptomatique de la BPCO. Les bronchodilatateurs à courte durée d'action (anticholinergique: ipratropium; β_2 -mimétiques: salbutamol, terbutaline) sont utilisés aux différents stades de la BPCO en fonction des besoins (« as needed »), c.-à-d. lorsque les symptômes le requièrent. L'administration régulière d'un bronchodilatateur à longue durée d'action (anticholinergique: tiotropium; β_2 -mimétiques: formotérol, indacatérol, salmétérol) est recommandée chez les patients atteints d'une BPCO modérément sévère à très sévère (stade II à IV) lorsqu'une dyspnée se manifeste pendant les activités quotidiennes malgré un traitement par un bronchodilatateur à courte durée d'action, en fonction des besoins [recommandations GOLD, mise à jour 2010, via www.goldcopd.org et dans le Répertoire Commenté des Médicaments (chapitre 4.1.)].

Ces dernières années, des données contradictoires ont paru au sujet du profil d'innocuité cardio-vasculaire des anticholinergiques inhalés à courte et à longue durée d'action, chez les patients atteints de BPCO [voir Folia de juin 2009]: des effets indésirables graves tels que des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et une mortalité accrue ont été rapportés dans certaines études; d'autres études [entre autres l'étude UPLIFT avec le tiotropium sous forme de poudre pour inhalation (Spiriva®)] n'ont rien montré de tel. Aucune de ces études n'a toutefois été menée dans le but d'évaluer les effets indésirables cardio-vasculaires.

Récemment, une mortalité accrue a été signalée avec le tiotropium sous forme d'aérosol doseur (Spiriva Respimat®, disponible depuis avril 2011): une augmentation statistiquement significative de la mortalité globale par rapport au placebo a été constatée dans une méta-analyse de 5 études randomisées [*Brit Med J* 2011;342:d3215 (doi:10.1136/bmj.d3215), avec un éditorial d2970 (doi:10.1136/bmj.d2970)]. Les investigateurs ont calculé que, sur 124 patients traités pendant 1 an avec du tiotropium sous forme d'aérosol doseur (5 μ g p.j.), il y avait 1 décès supplémentaire en comparaison au placebo (*Number Needed to Harm* ou NNH de 124; intervalle de confiance à 95 % de 52 à 5.682). La mortalité cardio-vasculaire, un critère d'évaluation secondaire dans la méta-analyse, était également plus élevée dans le groupe traité par le tiotropium.

La question se pose de savoir si le tiotropium sous forme d'aérosol doseur est associé à un plus grand risque d'effets indésirables (par ex. des troubles du rythme cardiaque) que le tiotropium sous forme de poudre pour inhalation. Une étude comparative entre les deux formes est en cours et apportera peut-être une réponse définitive à ce sujet. En attendant, Spiriva Respimat®, l'aérosol doseur, doit être utilisé avec précaution, en particulier chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque, et les doses recommandées ne doivent pas être dépassées. [*Drug Safety Update* 2011;4(nr 4):H2, via www.mhra.gov.uk]

