

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Février 2010
Volume 37
Numéro 2

Utilisation des acides gras
oméga-3 en prévention des
événements cardio-vasculaires

> **p. 10**

En bref: antibiothérapie
prophylactique de l'endocardite
infectieuse

> **p. 12**

Génériques: quelques
commentaires

> **p. 13**

Courrier du lecteur: traitement de
substitution dans la dépendance
aux opiacés

> **p. 15**

Inhibiteurs de la neuraminidase
dans la prévention et le
traitement de l'influenza chez les
adultes en bonne santé: mise à
jour d'une revue Cochrane

> **p. 16**

Informations récentes

> **p. 17**

Pharmacovigilance: retrait du marché
de la sibutramine (Reductil®)

> **p. 18**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

On constate que des allégations de santé sont de plus en plus souvent utilisées, encourageant, de manière justifiée ou non, l'utilisation de certains aliments et de suppléments alimentaires (nutriments). Ce numéro des Folia examine de manière un peu plus critique les acides gras oméga-3 et tente de déterminer quelles sont les personnes qui peuvent vraiment tirer un avantage de tels suppléments et quelle serait alors l'importance de cet avantage.

Les génériques sont souvent considérés avec une certaine méfiance par les médecins et les patients. Il est nécessaire d'évaluer la place des génériques au sein de l'arsenal médicamenteux de manière objective. Le présent numéro fait le point sur ce sujet.

Dans toutes les discussions à propos de la pandémie grippale qui ont retenu notre attention depuis le mois d'avril 2009, un rôle important a été attribué par les instances de santé aux inhibiteurs de la neuraminidase, et en particulier à l'oseltamivir. Le fait de devoir prendre des décisions rapides dans des situations aiguës et souvent en grande partie méconnues, ne doit pas empêcher l'interprétation critique des résultats des études. Une mise à jour récente d'une revue Cochrane met en question le fondement des recommandations émises entre autres par l'Organisation Mondiale de la Santé concernant l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase.

Pour information, les "Résumés des Caractéristiques du Produit" (les notices scientifiques) et les notices (pour le public) des médicaments enregistrés et commercialisés en Belgique sont désormais disponibles en ligne sur le site de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS): www.afmps.be, cliquer à droite sur: "Notices et Résumés des Caractéristiques du Produit". Pour lancer la recherche, il faut introduire le nom de la spécialité. Pour plus d'informations, nous vous renvoyons au communiqué de l'AFMPS du 11 janvier 2010 (sur www.afmps-fagg.be/fr/news).

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 Heymans Instituut
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, 8ème 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 chan-
gements 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)

BUREAU DE REDACTION

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

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), 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 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.

UTILISATION DES ACIDES GRAS OMEGA-3 EN PREVENTION DES EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES

Certaines données indiquent un effet positif limité des préparations à base d'acide gras oméga-3 sur la morbidité et/ou la mortalité cardio-vasculaire chez les patients ayant récemment eu un infarctus du myocarde et chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique. De nombreuses incertitudes persistent toutefois. La priorité doit être donnée aux médicaments qui ont un effet prouvé sur la mortalité (p.ex. les statines, les IECA, les β -bloquants); leur effet sur la mortalité est nettement supérieur à ce qui a été observé dans les études avec les acides gras oméga-3. A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuves qui justifient d'encourager l'administration de suppléments à base d'acides gras oméga-3 dans d'autres populations de patients que celles mentionnées ci-dessus.

Contexte

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés. Ils sont ingérés via l'alimentation. Les principaux acides gras oméga-3 dans l'alimentation sont l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide éicosapentaénoïque (EPA), tous deux présents surtout dans les poissons gras (entre autres le maquereau, le hareng, le thon blanc, les sardines, le saumon). L'intérêt pour les acides gras oméga-3 provient entre autres de la faible incidence de maladies cardio-vasculaires observées dans les populations consommant beaucoup de poissons gras (certaines tribus d'esquimaux par exemple).

Preuves

Sur base d'études pharmacodynamiques, d'études épidémiologiques et d'études avec des critères d'évaluation intermédiaires, il est suggéré que les acides gras oméga-3, sous forme de poissons gras, d'aliments enrichis ou d'un supplément (généralement des acides DHA et/ou EPA purifiés, souvent sous forme d'esters éthyliques), ont un effet positif dans la prévention cardio-vasculaire. Que nous révèlent les études randomisées reprenant des critères d'évaluation cliniques et menées avec des suppléments à base

d'acides gras oméga-3? Les plus grandes études randomisées jusqu'à présent sont les suivantes:

- L'étude GISSI-prevenzione [*Lancet* 1999;354:447-55] et l'étude GISSI-HF [*Lancet* 2008;372:1223-30], dans lesquelles les patients ont reçu 850 à 882 mg p.j. de EPA/DHA dans un rapport de 1,2:1, ce qui équivalait à la composition de Omacor®.
- L'étude JELIS [*Lancet* 2007;369:1090-8] dans laquelle les patients ont reçu 1,8 g p.j. d'EPA.

Ces trois études ont révélé par rapport au traitement classique un faible bénéfice supplémentaire en faveur des acides gras oméga-3 au niveau de la morbidité et/ou de la mortalité cardio-vasculaire. Les différences étaient statistiquement significatives.

- Dans l'étude GISSI-prevenzione (durée de 3,5 ans, chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde récent, avec une fonction ventriculaire gauche conservée chez la plupart d'entre eux), l'incidence du critère d'évaluation primaire (combinaison de décès, d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral) était de 12,6% (acides gras

oméga-3) par rapport à 13,9% (placebo) [Number Needed to Treat ou NNT = 81].

- Dans l'étude GISSI-HF (durée de 4 ans, chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique quelle qu'en soit la cause et qui étaient déjà traités de manière optimale, voir Folia de février 2009), l'incidence des critères d'évaluation primaires était la suivante.
 - Décès quelle qu'en soit la cause: 27% (acides gras oméga-3) par rapport à 29% (placebo) [NNT = 56];
 - Décès quelle qu'en soit la cause ou hospitalisation pour des raisons cardio-vasculaires: 57% (acides gras oméga-3) par rapport à 59% (placebo) [NNT = 44].
- Dans l'étude JELIS (durée de 4,6 ans, surtout chez des patients en prévention primaire, population japonaise), l'incidence du critère d'évaluation primaire (combinaison de mort cardiaque subite, d'infarctus du myocarde fatal et non fatal, d'angor instable, d'angioplastie, de stent, de pontage coronarien) était de 2,8% (acides gras oméga-3 + statine) par rapport à 3,5% (statine seule) [NNT = 150].

C'est sur base de l'étude GISSI-prevenzione que la spécialité à base d'acides gras oméga-3 (Omacor®) a été enregistrée comme traitement d'appoint dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

Il existe en outre plusieurs études randomisées à plus petite échelle, dont les résultats ne sont pas univoques.

Des revues systématiques d'études randomisées contrôlées, entre autres de la *Cochrane Collaboration*, ont également paru, ainsi que dans le *British Medical Journal*.

- La conclusion de la revue de la *Cochrane Collaboration* (incluant l'étude GISSI-prevenzione ainsi que des études ran-

domisées portant sur des régimes à base de poisson, telles que les études DART) est la suivante: l'impact des acides gras oméga-3 sur la mortalité totale ou sur le risque d'événements cardio-vasculaires n'est pas clair.

- La conclusion du *British Medical Journal* (incluant l'étude GISSI-prevenzione et l'étude JELIS) est la suivante: les suppléments à base d'acides gras oméga-3 étaient associés à une diminution de la mortalité cardiaque, mais pas à une diminution de la mortalité totale ni du risque d'événements consécutifs à une arythmie (nécessité d'un défibrillateur implantable, mort cardiaque subite).

Quelques remarques concernant les études

- Vu la composition variable des préparations à base d'acides gras oméga-3 dans les études, la formule idéale (quantité d'acides EPA et/ou DHA) n'est pas claire.
- Aucune donnée ne prouve actuellement que l'effet positif observé dans certaines études soit dose-dépendant.
- Il y a des indices de biais de publication, c.-à-d. que ce sont surtout les études avec des résultats positifs qui ont été publiées.
- Il n'est pas clair dans quelle mesure les acides gras oméga-3 offrent un bénéfice supplémentaire chez les patients qui ont eu récemment un infarctus du myocarde et qui sont déjà traités de manière optimale (dans l'étude GISSI-Prevenzione par exemple, peu de patients recevaient une statine), ou chez les patients qui ont eu antérieurement un infarctus du myocarde.
- Il est supposé que l'effet des acides gras oméga-3 pourrait s'expliquer par un effet antiarythmique. Les résultats de la

revue systématique parue dans le *British Medical Journal* et ceux d'une étude récente randomisée contrôlée par placebo, l'étude OMEGA - dans laquelle aucun effet n'a été observé avec les acides gras oméga-3 sur l'incidence de la mort cardiaque subite - mettent en doute cette hypothèse.

Que disent les recommandations?

- La directive de l'*European Society of Cardiology* (ESC, 2007) concernant la prévention cardio-vasculaire recommande en prévention primaire et secondaire "d'encourager la consommation de poisson (de préférence du poisson gras)" et conclut que "le poisson gras et les acides gras oméga-3 pourraient diminuer les événements cardio-vasculaires fatals". La directive de l'ESC concernant l'infarctus du myocarde (2008) recommande chez les patients ayant eu un infarctus aigu du myocarde "d'augmenter la consommation d'acides gras oméga-3 (poisson gras)" et "de prendre

un supplément de 1 g d'huile de poisson par jour chez les patients consommant peu de poisson gras".

- L'avis émis dans les recommandations de NICE concernant la prévention secondaire après un infarctus du myocarde est le suivant. "Il est recommandé de prendre au moins 7 g d'acides gras oméga-3 par semaine (2 à 4 portions de poisson gras par semaine). Chez les patients qui ont eu un infarctus du myocarde au cours des trois mois précédents et qui ne souhaitent pas manger de poisson gras, on peut envisager une préparation à base d'acides gras oméga-3 (telle que celle utilisée dans l'étude GISSI-Prevenzione). Chez les patients qui ont eu un infarctus du myocarde il y a plus de trois mois, il n'est pas recommandé d'instaurer systématiquement un supplément à base d'acides gras oméga-3."

Note

Les références de cet article peuvent être consultées sur notre site Web (www.cbip.be).

En bref

- Les Folia de juin 2008 ont publié un article sur l'**antibiothérapie prophylactique de l'endocardite infectieuse**, en se basant sur les recommandations de l'*American Heart Association* et les recommandations de la Commission belge de coordination de la politique antibiotique ("Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee" ou BAPCOC). Il y a quelques mois de cela, le *European Heart Journal* [2009;30:2369-413] a publié les **recommandations révisées de l'European Society of Cardiology** (www.escardio.org). Ces recommandations limitent encore davantage les groupes de

patients chez lesquels une antibiothérapie prophylactique est recommandée dans certaines situations: ainsi, les "patients ayant développé une valvulopathie suite à une transplantation cardiaque" par exemple n'entrent plus en ligne de compte. Par ailleurs, les interventions pour lesquelles une antibiothérapie prophylactique est recommandée sont également limitées. Avec ces recommandations, la tendance d'un usage plus restrictif de l'antibiothérapie prophylactique de l'endocardite infectieuse se renforce. Nous vous informerons, le cas échéant, des adaptations au niveau des recommandations belges.

GENÉRIQUES: QUELQUES COMMENTAIRES

Cet article attire l'attention sur un certain nombre d'aspects concernant les génériques, en particulier leur coût, l'observance du traitement, la bioéquivalence et l'équivalence clinique. Lors de l'enregistrement d'un générique, on veille à ce que sa biodisponibilité soit équivalente à celle du médicament de référence, la spécialité originale par rapport à laquelle se positionne le générique (« bioéquivalence »). La bioéquivalence signifie en principe qu'il y a une équivalence clinique, ce que renforcent des données récentes. Certains problèmes signalés lors du passage d'une spécialité originale à un générique ne s'expliquent pas toujours. Au moment de prescrire un générique ou de passer d'une spécialité à une autre, il est essentiel de le faire en concertation avec le patient afin d'éviter toute confusion ou méfiance. Il est préférable de ne pas changer de spécialité pour les médicaments qui ont une marge thérapeutique-toxique étroite.

Génériques: moindre coût

Les génériques sont presque toujours moins onéreux que les spécialités originales, ce qui constitue un avantage pour les patients, en particulier ceux à faible revenu. Dès que le remboursement est approuvé, un médicament générique doit être au moins 30% moins cher que le médicament de référence, la spécialité originale par rapport à laquelle se positionne le générique. Les génériques remboursés sont par définition des « médicaments bon marché », signalés par le symbole \ominus sur notre site Web. Cette différence de prix par rapport au médicament de référence peut fluctuer avec le temps, suite aux diminutions de prix volontaires et/ou aux mesures imposées par les autorités. Il se peut ainsi qu'en raison de dispositions légales, la spécialité originale devienne aussi « bon marché » voire même moins onéreuse que le générique, sans que le symbole \ominus ne lui soit pour autant attribué.

Génériques: meilleure observance du traitement ?

Il ressort d'une étude nord-américaine que la prescription de médicaments moins onéreux pour le patient améliore l'observance

du traitement par rapport aux alternatives plus coûteuses pour le patient [*Arch Intern Med* 2006;166:332-7]. Il faut toutefois être conscient du fait que ce constat fait aux Etats-Unis ne reflète pas nécessairement l'usage des médicaments dans notre pays.

Bioéquivalence

Le terme « médicament générique » a un cadre légal bien défini en Belgique. Un médicament générique doit (1) contenir le même principe actif et le même dosage par unité que le médicament de référence (c.-à-d. être chimiquement équivalent), (2) avoir la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration, et (3) avoir une biodisponibilité identique (c.-à-d. le même profil de concentration plasmatique en fonction du temps) que le médicament de référence (c.-à-d. être bioéquivalent).

Pour vérifier la bioéquivalence, on compare les moyennes géométriques¹ de certains paramètres pharmacocinétiques (e.a. *Area Under the Curve* ou AUC, et concentration plasmatique maximale

1 La moyenne géométrique de n nombres se calcule en multipliant les nombres entre eux, et en prenant ensuite la racine carrée n-ième du produit calculé.

ou C_{max}) des deux médicaments. Lorsque la biodisponibilité est identique, le rapport $AUC_{\text{générique}}/AUC_{\text{référence}}$ et $C_{max_{\text{générique}}}/C_{max_{\text{référence}}}$ est égal à 1 (donc 100%). Deux médicaments sont bioéquivalents lorsque les intervalles de confiance à 90% pour ces rapports se situent entre 80 et 125% (exceptionnellement entre 75 et 133%). Pour les médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite (c.-à-d. que la dose toxique est proche de la dose efficace), l'Agence européenne des médicaments exige généralement une marge plus étroite des intervalles de confiance à 90% (généralement entre 90 et 111%). Pour plus d'informations sur la bioéquivalence, voir *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CHMP) www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf. Ces données sont contrôlées lors de l'enregistrement du médicament. [Voir aussi le site Web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé www.afmps.be, cliquer à droite sur "Médicaments originaux et génériques"].

Il faut toutefois remarquer que le générique peut se distinguer du médicament de référence sur un certain nombre de points, par exemple en ce qui concerne la couleur, la forme, les excipients ou le procédé de fabrication. Il est recommandé de contrôler les excipients (p.ex. les colorants) en cas d'utilisation chez les (rares) patients ayant des antécédents d'allergie à de tels produits. Si l'on souhaite passer d'une spécialité originale à un générique (ou inversement), ou d'un générique à un autre, il convient de tenir compte de tous ces éléments [voir *Folia* de février 2006].

Équivalence clinique

Lorsque deux médicaments sont bioéquivalents, autrement dit lorsque leur profil de concentration plasmatique en fonction du temps est équivalent, ils sont en principe cliniquement équivalents. Certains se posent cependant encore la question de savoir dans quelle mesure la bioéquivalence signifie nécessairement équivalence clinique. Ceci a été étudié dans une méta-analyse de 47 études (38 études étaient randomisées; les études étaient généralement de petite taille et avaient rarement des critères d'évaluation majeurs) ayant comparé les effets et l'innocuité des génériques par rapport aux spécialités originales, dans le domaine cardio-vasculaire [*JAMA* 2008;300:2514-26, avec une discussion dans *EBM* 2009;14:81]. Une équivalence clinique a été constatée entre les génériques et les spécialités originales pour les β -bloquants, les diurétiques, les antagonistes du calcium (avec parfois une certaine différence, au niveau de l'intervalle PR à l'ECG p.ex., mais celle-ci était considérée comme peu significative), les antiagrégants, les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les α -bloquants.

Méfiance de plusieurs éditorialistes

Les auteurs de l'étude *JAMA* mentionnée ci-dessus ont également comparé la conclusion de leur méta-analyse, à savoir que les génériques ne sont pas inférieurs aux spécialités originales, avec ce qui a été écrit à ce sujet dans des éditoriaux. Dans 53% des 43 éditoriaux analysés, un commentaire négatif était donné concernant la prescription de génériques. Cette critique négative n'était cependant jamais clairement argumentée, et des facteurs tels que l'expérience clinique personnelle ou d'éventuels "conflits

d'intérêts" (qui n'étaient pratiquement jamais mentionnés dans les éditoriaux) peuvent avoir un rôle.

Quelques commentaires en guise de conclusion

Des problèmes sont signalés sporadiquement en cas de passage d'une spécialité originale à un générique (p.ex. réapparition des symptômes de la maladie pour laquelle le médicament a été administré, ou apparition d'effets indésirables). Ceci ne s'explique pas toujours. Certains facteurs, tels que la couleur ou la forme du médicament, peuvent avoir un impact psychologique sur la façon dont le patient accepte le traitement par un générique. Au moment de prescrire un générique, il est donc essentiel de le faire en

concertation avec le patient afin d'éviter toute confusion ou méfiance qui pourraient entraver la bonne observance du traitement. Dans le cas des médicaments qui ont une marge thérapeutique-toxique étroite, il est préférable de ne pas changer de spécialité (passage d'une spécialité originale à un générique ou inversement). Si un tel changement a quand même lieu, il doit se faire avec prudence. Il est en tout cas recommandé de suivre le patient plus régulièrement afin de déceler à temps une éventuelle différence individuelle dans la réponse au traitement [voir Folia de février 2006].

Référence utile

Bogaert M en Chevalier P. De klinische equivalentie van generieken. *Minerva* 2008;8:41

Courrier de lecteur

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION DANS LA DEPENDANCE AUX OPIACES

Suite à l'article "Traitement de substitution dans la dépendance aux opiacés" paru dans les Folia de novembre 2009, on nous signale qu'un certain nombre de médecins, lorsqu'ils prescrivent de la méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution, n'hésitent pas à prescrire en même temps une benzodiazépine (entre autres du diazépam, du flunitrazépam, parfois à très hautes doses) ou plus rarement du méthylphénidate.

- Des experts dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés attirent l'attention sur le fait que la prescription de benzodiazépines doit être encore plus parcimonieuse dans cette population. S'il existe déjà une dépendance aux benzodiazépines,

il est conseillé d'opter pour une posologie aussi faible que possible. Le flunitrazépam entraîne souvent un usage abusif chez les toxicomanes, et il vaut donc mieux l'éviter dans cette population.

- Il apparaît que, chez les personnes présentant un syndrome d'hyperactivité et de manque d'attention (ADHD), une dépendance aux opiacés est plus fréquente. On ignore si l'association d'un traitement de substitution (à base de méthadone) à un traitement à base de méthylphénidate est cliniquement efficace et si les bénéfices contrebalancent les risques (abus de méthylphénidate comme amphétamine dans une population polytoxicomane). Davantage d'études sont nécessaires à ce sujet.

INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'INFLUENZA CHEZ LES ADULTES EN BONNE SANTE: MISE A JOUR D'UNE REVUE COCHRANE

La mise à jour d'une revue Cochrane sur l'usage des inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir et zanamivir, dans le cadre de la grippe saisonnière chez des adultes sans facteurs de risque de complications dues à l'influenza, confirme que la place de ces médicaments est limitée. Contrairement à la revue précédente, un effet protecteur de ces médicaments sur les complications liées à l'influenza telles que la pneumonie est mis en doute dans cette mise à jour, en raison du manque de données. Il n'y a pas de preuves que les inhibiteurs de la neuraminidase soient plus efficaces en cas de grippe due au virus pandémique A/H1N1. On ne dispose pas de données chez les patients qui ont un risque accru de complications dues à l'influenza; dans cette population, un faible effet pourrait toutefois avoir un impact plus important.

L'usage de l'oseltamivir (Tamiflu®) et du zanamivir (Relenza®), des inhibiteurs de la neuraminidase, dans le cadre de la grippe saisonnière, a été abordé dans les Folia d'août et de septembre 2009. La conclusion de cet article était que leur bénéfice est limité, et qu'il n'y a pas de preuves, ni chez les enfants, ni chez les adultes, d'un effet bénéfique sur la mortalité ou sur les complications graves dues à l'influenza chez les patients à risque. Dans les Folia de septembre 2009, on renvoyait à une méta-analyse qui confirmait cette conclusion à propos des enfants, et récemment, ceci a aussi été confirmé pour les adultes. En effet, une mise à jour de la revue Cochrane de 2006 concernant l'usage des inhibiteurs de la neuraminidase chez les adultes sans facteurs de risque de complications dues à l'influenza [*Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001265] a été publiée fin 2009 [*BMJ* 2009;339:b5106]. Les conclusions de cette mise à jour sont les suivantes.

- Les inhibiteurs de la neuraminidase sont efficaces à titre préventif en cas d'exposition à l'influenza confirmée par des

examens de laboratoire, mais pas dans les états grippaux pour lesquels il n'est pas établi avec certitude qu'il s'agit bien de l'influenza.

- Les inhibiteurs de la neuraminidase ont un effet sur les symptômes d'une grippe saisonnière avérée (la durée de la maladie diminue d'un jour) s'ils sont pris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.
- Il n'y a pas suffisamment de données fiables sur la place des inhibiteurs de la neuraminidase en prévention des complications dues à l'influenza.
- En ce qui concerne les effets indésirables, les études cliniques mentionnent surtout des nausées avec l'oseltamivir. Les données concernant des effets indésirables plus rares (entre autres la possibilité d'effets indésirables neuropsychiatriques avec l'oseltamivir) sont moins univoques, et il y a probablement une sous-notification importante. [Concernant les effets indésirables des inhibiteurs de la neuraminidase (entre autres bronchospasme avec le zanamivir), voir Folia de septembre 2009].

Quelques remarques

- Dans la revue Cochrane de 2006, un rôle était attribué aux inhibiteurs de la neuraminidase, plus particulièrement à l'oseltamivir, dans la prévention des complications dues à l'influenza, telles que la pneumonie. Cette affirmation se basait sur une seule publication, celle de Kaiser et al. [*Arch Intern Med* 2003;163:1667-72]. Celle-ci traitait d'une méta-analyse de 10 études dont 2 seulement avaient été publiées dans des périodiques ayant bénéficié d'une évaluation critique (« peer-reviewed »), les 8 autres n'ayant pas été publiées ou uniquement sous forme d'abstract. Les détails de ces 8 études n'étaient pas disponibles dans la revue Cochrane précédente, et ils ne le sont pas davantage dans la mise à jour pour pouvoir être analysés. Les investigateurs de Cochrane ont dès lors décidé de ne plus inclure ces études. Il en résulte que les preuves démontrant que les inhibiteurs de la neuraminidase diminuent le risque des complications dues à l'influenza ne sont plus suffisantes, et la conclusion a donc été adaptée. Davantage d'études randomisées indépendantes sont nécessaires pour clarifier ce sujet.
- Dans la lutte contre la pandémie due au nouveau virus de la grippe A/H1N1, les recommandations des organisations internationales de la santé, telles que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), ont accordé un rôle important aux inhibiteurs de la neuraminidase, et ce, sur base de l'extrapolation des données peu étayées de la grippe saisonnière. Il n'y a pas de preuves que les inhibiteurs de la neuraminidase soient plus efficaces en cas d'infection par le virus pandémique de la grippe A/H1N1.
- La revue Cochrane reprend les données d'adultes sans facteurs de risque de complications dues à l'influenza; on ne dispose pas d'études chez des patients à risque accru de complications dues à l'influenza. Il n'y a pas de preuves que l'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase soit différente chez les patients à risque; dans cette population, un faible effet pourrait toutefois avoir un impact plus important.

Informations récentes

- Chapitre 1.4.8. La spécialité **Estulic®** à base de **guanfacine**, un antihypertenseur central, est retirée du marché depuis janvier 2010.

- Chapitre 5.3.1.2. La spécialité **Ridaura®** à base de **auranofine** (un sel d'or) par voie orale est retirée du marché depuis janvier 2010. Les sels d'or par voie intramusculaire avaient déjà été retirés du marché, et il n'existe plus de spécialité à base de sels d'or. Les sels d'or étaient proposés comme inducteur de rémission dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde mais ce n'étaient pas des médicaments de premier choix, en raison entre autres de leurs effets

indésirables. En ce qui concerne le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, voir Folia de mars 2005.

- Chapitre 8.3.2. La spécialité **Paludrine®** à base de **proguanil**, un antipaludéen, est retirée du marché depuis janvier 2010; elle était utilisée en association à la chloroquine dans la prévention de la malaria en zone B (voir tableau des médicaments utilisés dans la prévention de la malaria dans le Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 8.3.2.). Le proguanil est toujours disponible en association fixe avec l'atovaquone (**Malarone®**); cette association

est actuellement proposée comme un premier choix dans la prévention de la malaria en zone B et C. La méfloquine et la doxycycline sont des alternatives. En cas de grossesse, la méfloquine peut être utilisée pendant le 2^e et le 3^e trimestre de la grossesse; il existe peu de données en ce qui concerne l'utilisation de la méfloquine pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, mais selon les *Centers for Disease Control* américains,

la méfloquine peut être utilisée pendant le premier trimestre de la grossesse en l'absence d'autre option thérapeutique.

- Chapitre 12.1.6. La spécialité **Zorac®** à base de **tazarotène**, un rétinoïde à usage local utilisé dans le traitement du psoriasis, est retirée du marché depuis janvier 2010. En ce qui concerne le traitement du psoriasis, voir Folia de juin 2006.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

RETRAIT DU MARCHÉ DE LA SIBUTRAMINE (REDUCTIL®)

La spécialité à base de sibutramine (Reductil®) a été retirée du marché belge le 25 janvier 2010, sur base d'une recommandation de l'Agence européenne des médicaments (EMA, précédemment EMEA) [communiqué du 11/01/10 (via www.ema.europa.eu); voir aussi le communiqué de l'AFMPS du 22/1/10 (via www.fagg-afmps.be/fr/news)]. La sibutramine était disponible depuis 2001 comme traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral chez les patients obèses (indice de masse corporelle ou IMC > 30 kg/m²) ou chez les patients en surcharge pondérale (IMC > 27 kg/m²) en présence de facteurs de risque tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie [voir aussi Folia de septembre 2001, mai 2002 et février 2005]. Ce retrait du marché fait suite à la communication des résultats de l'étude *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes* (SCOUT), une étude randomisée contrôlée par placebo d'une durée de 6 ans, portant sur environ 10.000 patients (âgés de 55 ans ou plus) en surcharge pondérale ou obèses et présentant un risque cardio-vasculaire élevé (ce qui signifiait dans cette étude: présence d'un diabète de type 2 et/ou antécédents d'une maladie cardio-vasculaire). Une première analyse des résultats (non encore publiée) indique que la sibutra-

mine est associée à un risque accru d'événements cardio-vasculaires, parmi lesquels des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde [risque relatif de 1,161, intervalle de confiance à 95%: 1,029-1,311]. Il faut signaler par ailleurs que les maladies cardio-vasculaires (entre autres les antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension non contrôlée) sont mentionnées depuis longtemps déjà comme contre-indications dans les notices de Reductil®. Bien qu'il s'agisse dans cette étude d'une population de patients dont bon nombre n'aurait pas dû être traité par la sibutramine, l'EMA estime que les résultats de l'étude SCOUT ont toutefois un impact suffisant dans la pratique quotidienne, étant donné que les patients obèses ou en surcharge pondérale présentent souvent d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Sur base de ces résultats, et tenant compte du fait que la perte de poids obtenue avec la sibutramine est faible et pourrait ne pas être maintenue après l'arrêt du médicament, l'EMA a donc jugé la balance bénéfico-risque de la sibutramine négative.

Concernant la prise en charge de l'obésité, voir la Fiche de transparence « Traitement de l'obésité ».

