

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Mars 2011
Volume 38
Numéro 3

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

AINS chez les patients à risque de complications gastro-intestinales

> **p. 19**

Bon à savoir

- Liens vers le "Résumé des Caractéristiques du Produit" (RCP) à partir de notre site Web
> **p. 21**
 - Statines en prévention primaire: une revue Cochrane
> **p. 22**
-

Principaux changements dans l'édition 2011 du Répertoire Commenté des Médicaments

> **p. 23**

Informations récentes février 2011

> **p. 25**

En bref

- Acide acétylsalicylique et prévention du cancer
> **p. 25**
 - Acides gras oméga-3: études récentes
> **p. 26**
 - L'étude ACCELERATE
> **p. 26**
-

Pharmacovigilance

- Dispositif intra-utérin à base de lévonorgestrel et perforation utérine
> **p. 27**
- «Direct Healthcare Professional Communications» (DHPC) sur le site Web de l'AFMPS
> **p. 27**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

- Tout traitement par des AINS requiert une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices. En particulier dans le cas des patients présentant un risque de complications gastro-intestinales, il convient de prendre les mesures de précaution nécessaires. Avec l'arrivée des AINS COX-2 sélectifs, le problème semblait pour certains plus ou moins résolu, mais ce n'est pas aussi simple. Le présent numéro discute des facteurs à prendre en compte lors du choix d'un AINS chez de tels patients à risque.

- Le "Résumé des Caractéristiques du Produit" (RCP ou notice scientifique) constitue l'une des sources d'information utiles pour les prescripteurs et les pharmaciens. Le RCP, ainsi que la notice pour le public, peuvent être consultés depuis plus d'un an sur le site Web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) (www.afmps.be). Le RCP est désormais également accessible sur notre site Web (www.cbip.be): il suffit d'un clic sur la "gélule bleue", au niveau du conditionnement des spécialités, pour accéder au RCP, directement recueilli du site de l'AFMPS. Cette nouvelle option du site a déjà suscité des réactions enthousiastes de la part de nos utilisateurs.

- A l'occasion de la mise à jour de la version imprimée du Répertoire Commenté des Médicaments (édition 2011), les données et les commentaires ont non seulement été révisés, mais le Répertoire a également subi des modifications et des révisions structurelles approfondies. Le présent numéro vous présente les principaux changements. N'hésitez pas à nous envoyer vos suggestions pour améliorer ou compléter le site Web ou nos éditions imprimées, à nos adresses de contact.

- La rédaction vous fait part du décès, survenu au cours du mois de janvier, du Professeur dr. André De SchaepeDryver qui était l'un des fondateurs du CBIP.

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:

spécialités@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), 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.

AINS CHEZ LES PATIENTS A RISQUE DE COMPLICATIONS GASTRO-INTESTINALES

Lorsqu'un AINS s'avère réellement nécessaire chez un patient présentant un risque de complications gastro-intestinales (entre autres âge avancé, antécédents d'ulcère gastro-duodéal, utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer des complications gastro-intestinales), plusieurs options sont proposées: soit un AINS COX-2 sélectif (en association à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) en cas de risque très élevé d'ulcère), soit un AINS classique en association à un IPP, au misoprostol ou à un antihistaminique H₂ (ce dernier à dose suffisamment élevée). Les données disponibles ne permettent pas de préconiser l'une de ces options comme premier choix, et on n'oubliera pas que le risque ne disparaît pas complètement avec ces mesures. Le choix doit aussi tenir compte des effets indésirables cardio-vasculaires liés aux AINS; une méta-analyse récente d'études randomisées renforce l'idée que tout AINS peut être associé à des effets indésirables cardio-vasculaires. Dans tous les cas, il convient de réduire au maximum la dose de l'AINS et de limiter la durée du traitement.

Les AINS ont une place dans le traitement des symptômes inflammatoires et peuvent parfois aussi être utilisés en cas de douleurs. Les effets indésirables des AINS sont fréquents et potentiellement graves [pour plus de détails, voir les Folia de septembre 2004 et le Répertoire Commenté des Médicaments]. Le présent article discute des options permettant de limiter le risque de complications gastro-intestinales lorsqu'un traitement par un AINS s'avère nécessaire chez des patients présentant des facteurs de risque de telles complications.

Risque de complications gastro-intestinales

- La question de savoir dans quelle mesure le risque gastro-intestinal varie d'un AINS à l'autre reste l'objet de discussions. Le piroxicam et le kétorolac se révèlent des AINS à risque plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux (y compris les complications liées aux ulcères, telles que hémorragie et perforation), et l'ibuprofène et les AINS COX-2 sélectifs se ré-

vèlent des AINS à risque plus faible. En ce qui concerne l'ibuprofène, l'observation d'un faible risque peut s'expliquer par les doses assez faibles utilisées dans les études. Quant aux AINS COX-2 sélectifs, il semble généralement admis que le bénéfice éventuel concernant le risque d'ulcères avec complications est minime; chez les patients prenant également de faibles doses d'acide acétylsalicylique dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire, ce bénéfice disparaît probablement.

- L'utilisation d'AINS et la présence d'*Helicobacter pylori* sont des facteurs de risque indépendants d'ulcères et de complications gastro-intestinales. En cas d'instauration d'un traitement par un AINS chez des patients porteurs d'*H. pylori*, une éradication préalable d'*H. pylori* diminue le risque global d'ulcères, du moins chez les patients sans antécédents d'ulcère gastro-duodéal; dans ces cas-là, il est probable que l'éradication soit aussi efficace que la simple administration préventive d'un IPP

[voir Folia d'avril 2009]. Chez les patients prenant déjà des AINS, l'éradication d'*H. pylori* ne diminue pas le risque de complications liées aux AINS.

Facteurs de risque de complications gastro-intestinales

Les facteurs de risque de complications gastro-intestinales en cas d'utilisation d'AINS sont: un âge avancé (≥ 75 ans), des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, l'utilisation de plusieurs AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à faible dose), un traitement concomitant par des antiagrégants, des anticoagulants, des corticostéroïdes ou des ISRS (y compris la duloxétine) [voir Folia d'avril 2005], et probablement aussi la consommation d'alcool et le tabagisme. Il est suggéré que les bisphosphonates (en particulier l'alendronate) augmentent également le risque d'effets indésirables gastro-duodénaux liés aux AINS. Certaines données indiquent que les médicaments suivants augmentent le risque d'hémorragies gastro-intestinales, et ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients traités par des AINS: erlotinib, bévacizumab, venlafaxine, déférasirox, tocilizumab.

Prévention des complications gastro-intestinales liées à l'usage d'AINS

Plusieurs sources avancent les options suivantes :

- un AINS COX-2 sélectif (en association à un IPP en cas de risque très élevé d'ulcère, p.ex. les patients ayant des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale);
- un AINS classique en association à un IPP, au misoprostol, ou à un antihistaminique H_2 (double dose).

De quelles preuves dispose-t-on?

- Le misoprostol, les antihistaminiques H_2 à double dose (p. ex. la ranitidine à 600 mg p.j. en 2 prises) et les IPP diminuent le risque d'ulcères gastro-duodénaux observés à l'endoscopie. Les antihistaminiques H_2 à dose standard diminuent le risque d'ulcères duodénaux endoscopiques, mais pas celui des ulcères gastriques endoscopiques.
- Des données limitées montrent que le misoprostol (0,8 mg p.j.) et les IPP ont un effet protecteur vis-à-vis des complications d'ulcère.
- Dans plusieurs études randomisées, l'utilisation d'un AINS COX-2 sélectif s'est révélée aussi sûre que l'association d'un AINS classique + IPP en ce qui concerne l'apparition (ou la réapparition) d'ulcères avec complications. Il n'y a pas d'études ayant comparé l'association d'un AINS COX-2 sélectif + IPP avec l'association d'un AINS classique + IPP.
- Il est impossible, à l'heure actuelle, de préconiser l'une des options précitées comme premier choix. Les effets indésirables, surtout la diarrhée, limitent l'usage du misoprostol. Le choix se fera aussi en tenant compte du risque cardio-vasculaire lié à l'AINS. En effet, un risque (dose-dépendant) d'accidents cardio-vasculaires (entre autres infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ne peut être exclu pour aucun AINS. Ce constat vient à nouveau d'être renforcé dans une méta-analyse récente d'études randomisées. Le naproxène se révélait être l'AINS dont le risque cardio-vasculaire était le plus faible. Sur base des données disponibles et tenant compte des limites de ces données, l'auteur de l'éditorial se rapportant à la méta-analyse

conseille d'éviter les AINS COX-2 sélectifs (à plus forte raison les doses élevées) ainsi que le diclofénac chez les patients à risque cardio-vasculaire élevé. On suppose que l'ibuprofène contrecarre l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique, mais un tel effet n'est pas non plus à exclure pour d'autres AINS.

- On n'oubliera pas que ces mesures ont beau réduire le risque d'ulcères avec complications, elles ne l'annulent pas complètement.

Quelques références

- Anonyme. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Prescrire. Le Guide 2010.
- Anonyme. Prévention de l'ulcère récidivant: COXIBs + IPP? *Minerva* 2007;6:142-3
- American College of Rheumatology ad hoc group on use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American college of Rheumatology White Paper. *Arthritis & Rheumatism* 2008;59:1058-73
- Chan FKL, Lanan A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofénac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis

(CONDOR): a randomised trial. *The Lancet* 2010;376:173-9; avec un éditorial: Rahme E et Bernatsky S. NSAID's and risk of lower gastrointestinal bleeding 2010;376:146-8.

- Gotzsche PC. NSAIDs. *BMJ Clin Evid* 2007;12:1108 (Search date: December 2006)
- Martindale, The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, 36^e édition, 2009
- Masso Gonzales EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:1592-1601
- Rostom A, Dube C, Wells GA et al. Prevention of NSAID-induced gastro-duodenal ulcers. *Cochrane Database of systematic reviews* 2002, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD002296 (mise à jour jusqu'au mois de mai 2009)
- Scheiman JM et Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAID's in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clinical Therapeutics* 2010;32:667-77
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Brit Med J* 2011;342:c7086; avec un éditorial: Ray WA. Cardiovascular safety of NSAID's. *Brit Med J* 2011;342:c6618

Bon à savoir

LIEN VERS LE "RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT" (RCP) A PARTIR DE NOTRE SITE WEB

Les notices scientifiques ("Résumé des Caractéristiques du Produit", RCP) peuvent dès à présent être consultées à partir de notre site Web (www.cbip.be), en cliquant sur le symbole "gélule bleue" en regard du conditionnement des spécialités.

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

STATINES EN PREVENTION PRIMAIRE: UNE REVUE COCHRANE

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 28/1/11]

Selon une revue Cochrane récente concernant les statines en prévention primaire, le bénéfice absolu en termes de morbidité et de mortalité est trop faible et les incertitudes trop grandes pour pouvoir en recommander un usage systématique. Ce message correspond tout à fait avec l'article paru dans les Folia de février 2011.

Une revue de la *Cochrane Collaboration* vient de paraître sur l'utilisation des statines en prévention primaire, c.-à-d. chez les patients sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires.

La revue Cochrane a rassemblé 14 études randomisées, n'incluant que des études dont 10% des patients au maximum avaient des antécédents d'accidents cardio-vasculaires. L'abstract de cette revue est accessible sur <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD004816/frame.html> (avec un éditorial sur www.thecochranelibrary.com/details/editorial/983199/considerable-uncertainty-remains-in-the-evidence-for-primary-prevention-of-cardi.html).

Les résultats révèlent une diminution faible mais statistiquement significative de la morbidité et de la mortalité totale avec les statines. Le bénéfice en chiffres absolus est cependant faible: les investigateurs ont calculé que 1.000 patients devaient être traités par une statine pendant un an pour éviter un décès supplémentaire. Les études n'ont pas révélé de risques importants, mais dans plusieurs études, les données concernant les effets indésirables faisaient défaut. Les investigateurs signalent également d'autres limites et incertitudes, entre autres le rapport sélectif des résultats, l'interruption pré-

maturée de deux études, l'impossibilité d'extrapoler les résultats à d'autres groupes de patients entrant en ligne de compte (tels que les femmes, les personnes âgées, d'autres groupes ethniques que la race blanche), le manque de données concernant le rapport coût-bénéfice. Par ailleurs, sur ces 14 études, 13 ont été financées, entièrement ou partiellement, par une firme pharmaceutique.

Les investigateurs concluent que l'on ne dispose pas de suffisamment de preuves pour recommander systématiquement l'usage de statines en prévention primaire, en particulier chez les patients à faible risque cardio-vasculaire. Ceci correspond tout à fait avec la conclusion de l'article sur les statines en prévention primaire paru dans les Folia de février 2011.

Dans les réactions publiées au sujet de cette revue Cochrane, certains font la critique que la conclusion de ne pas recommander systématiquement l'usage de statines en prévention primaire ne repose que sur des arguments économiques. Le rapport coût-bénéfice incertain constitue effectivement l'un des arguments, mais il n'est certainement pas le seul. Les incertitudes quant aux effets indésirables, surtout en cas d'usage de statines pendant de nombreuses années dans une population en assez bonne santé, contribuent aussi largement à cette conclusion.

PRINCIPAUX CHANGEMENTS DANS L'ÉDITION 2011 DU REPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS

La nouvelle édition du Répertoire Commenté des Médicaments (2011) est en cours d'impression et sera distribuée au mois de mai. La version imprimée reprend les spécialités disponibles en Belgique au 1^{er} janvier 2011. Dès le mois d'avril, la version électronique du Répertoire sur notre site Web (www.cbip.be) correspondra à la version imprimée du Répertoire 2011, si ce n'est que le site Web est mis à jour mensuellement en ce qui concerne les spécialités disponibles.

- Comme chaque année, tous les textes introductifs des différents chapitres ont été révisés, entre autres grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs avantages et inconvénients. Ils reflètent le niveau des connaissances en pharmacothérapie, sans en donner tous les détails possibles.
- Cette année, la classification des chapitres a été fortement remaniée. L'édition 2011 du Répertoire compte désormais 20 chapitres (voir plus loin). L'objectif est de rapprocher cette classification de la pratique, et donc de regrouper autant que possible les médicaments utilisés dans le cadre d'une même problématique. La "Gynécobstétrique", les "Pathologies ostéo-articulaires", "l'Oto-Rhino-Laryngologie" et la "Dermatologie" constituent désormais des chapitres. L'ostéoporose, la dépendance et d'autres sujets provenant du chapitre "Médicaments divers" sont repris dans des sous-chapitres thématiques.
- Au niveau des spécialités, le nom du sel, de l'ester ou du dérivé des substances ac-

tives est à nouveau mentionné en regard du principe actif. Cette information est toutefois plus précise: lorsque le dosage du médicament est calculé sur base de la molécule complète (sel, ester ou autre dérivé), la partie ajoutée est mentionnée après une virgule, par exemple "morphine, sulfate". Lorsque le dosage du médicament est calculé uniquement sur base de la partie active de la molécule, la partie ajoutée est mentionnée dans le Répertoire entre parenthèses, par exemple "naxolone (chlorhydrate)".

- L'Introduction du Répertoire qui prend des informations pharmacothérapeutiques et administratives a également été modifiée en profondeur. En particulier, les interactions au niveau du système des iso-enzymes CYP ont été entièrement révisées. La tâche n'était pas aisée, comme l'illustre bien la phrase suivante tirée du texte d'Introduction:

"Il n'est pas facile de faire le choix de mentionner ou non tel inducteur ou inhibiteur dans le tableau. En effet, les preuves concernant l'impact clinique de l'interaction font souvent défaut. On remarquera à ce sujet une discordance entre les différentes sources réputées que nous consultons: Stockley's Drug Interactions, The Top 100 Drug Interactions, Commentaren Medicatiebewaking et le site Web de Flockhart. La règle que nous nous sommes fixés consiste à ne reprendre dans le tableau que les inhibiteurs et les inducteurs qui sont cités dans minimum deux de ces sources. Nous avons toutefois fait une exception pour les médicaments plus récents pour lesquels

l'information n'est pas encore complète, et n'est souvent pas encore mentionnée dans les ouvrages de référence." Un tableau alphabétique reprenant les différents substrats, inhibiteurs et inducteurs, a également été ajouté.

- Vous pouvez toujours envoyer vos remarques et suggestions concernant le Répertoire à l'adresse de correspondance rédactionnelle: C.B.I.P., c/o Campus Heymans, Blok B, 1ste verdieping, De Pintelaan 185, 9000 Gent. E-mail: redaction@cbip.be (remarques concernant le contenu) ou specialites@cbip.be (remarques concernant les spécialités).

Classification des chapitres dans le Répertoire, édition 2011

1. Système cardio-vasculaire
2. Sang et coagulation
3. Système gastro-intestinal
4. Système respiratoire
5. Système hormonal
6. Gynéco-Obstétrique
7. Système uro-génital
8. Douleur et fièvre
9. Pathologies ostéo-articulaires
10. Système nerveux
11. Infections
12. Immunité
13. Médicaments antitumoraux
14. Minéraux, vitamines et toniques
15. Dermatologie
16. Ophtalmologie
17. Oto-Rhino-Laryngologie
18. Anesthésie
19. Agents de diagnostic
20. Médicaments divers

Comment recevoir un exemplaire du Répertoire 2011?

- Les personnes qui reçoivent régulièrement les publications du C.B.I.P. recevront automatiquement un exemplaire du Répertoire dans le courant du mois de mai.
- Les personnes qui ne reçoivent pas nos publications et qui sont actives dans le secteur des soins de santé peuvent demander un exemplaire du Répertoire à l'adresse de correspondance administrative¹.
- Les universités, les Hautes Ecoles, certaines écoles de l'enseignement secondaire et les hôpitaux ayant manifesté un intérêt pour cet ouvrage les années précédentes, ont reçu une lettre il y a quelques semaines afin de préciser les quantités souhaitées.
- Les maisons de repos et de soins, et les autres organismes actifs dans le secteur des soins de santé désirant recevoir des Répertoires, peuvent comme chaque année en faire la demande à l'adresse de correspondance¹. Quatre exemplaires maximum seront expédiés par la poste; toute commande excédentaire devra être retirée sur rendez-vous à l'adresse de correspondance administrative¹.

¹ Adresse de correspondance administrative: C.B.I.P., c/o Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), Eurostation, bloc II, 8e étage, Place Victor Horta 40, bte 40, 1060 Bruxelles. E-mail: administration@cbip.be

▼: 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

- **L'histréline (Vantasse®▼; chapitre 7.3.9.2.)** est un nouvel analogue synthétique de la gonadoreline, proposé en implant sous-cutané dans le traitement palliatif du cancer de la prostate avancé. Comme les autres analogues de la gonadoreline, l'histréline entraîne, après une stimulation initiale, une inhibition de la fonction gonadotrope hypophysaire avec inhibition de la fonction gonadique. Les principaux effets indésirables consistent en des bouffées de chaleur et des réactions au site d'injection.

- Un **vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y (Menveo®▼; chapitre 9.1.2.2.2.)** est disponible pour la vaccination des adolescents (à partir de l'âge de 11 ans) et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W et Y. La vaccination consiste en une seule injection intramusculaire. Pour la vaccination contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y, il existe déjà un vaccin en Belgique, à savoir un vaccin polysaccharidique (Mencevax®) dont les principales limites sont sa durée

de protection limitée (maximum 3 à 5 ans) et son faible pouvoir immunogène chez les patients immunodéprimés et les jeunes enfants. Des données immunologiques suggèrent que, par rapport au vaccin polysaccharidique, le vaccin conjugué (à la protéine CRM-197 diphtérique) serait un peu plus immunogène contre certains sérotypes de méningocoques et qu'il conférerait une protection plus longue. La durée de protection à long terme n'est cependant pas connue étant donné qu'on ne dispose pas d'étude d'immunogénicité de durée supérieure à un an. Les effets indésirables consistent essentiellement en des réactions au site d'injection, des céphalées et des nausées. Pour une protection à court terme (p. ex. lors d'un voyage dans une zone à risque), le vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W et Y n'a pas prouvé de supériorité clinique vis-à-vis du vaccin polysaccharidique; chez les personnes à risque qui souhaitent une immunité de plus longue durée, le vaccin conjugué peut éventuellement offrir un avantage. Il convient cependant de tenir compte de son coût plus élevé.

En bref

- La conclusion d'un article paru dans les *Folia* de février 2011 était que l'**acide acétylsalicylique** pourrait diminuer le risque de cancer colorectal et la mortalité liée à celui-ci, mais qu'il restait beaucoup de questions non résolues. Des données récentes provenant d'une analyse de 8 études randomisées indiquent que la prise quotidienne d'acide acétylsalicylique à raison de 75 à 100 mg p.j. pendant au moins 5 ans diminue la **mortalité globale liée au cancer**, y compris de cancers autres

que le cancer colorectal (p. ex. œsophage, estomac, pancréas, poumon, prostate). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné certaines limitations de cette analyse; il s'agissait par exemple essentiellement de patients avec un risque cardio-vasculaire élevé, et dans ces études, la mortalité liée au cancer n'était pas un critère d'évaluation primaire. De plus, ces résultats sur la mortalité globale liée au cancer ne permettent pas de déterminer quels patients pourraient bénéficier le plus d'un trai-

tement préventif par l'acide acétylsalicylique. A l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'administrer l'acide acétylsalicylique avec comme seul but la prévention du cancer [Lancet 2011;377:31-41, avec un éditorial 3-4].

- A propos des **acides gras oméga-3** (p.ex. l'acide docosahexaénoïque ou DHA, l'acide éicosapentaénoïque ou EPA), la conclusion des Folia de février 2010 était que certaines données indiquaient un effet positif limité sur la morbidité et/ou la mortalité cardio-vasculaire chez les patients ayant récemment (c.-à-d. dans les trois derniers mois précédents) eu un infarctus du myocarde, et chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique, mais que de nombreuses incertitudes persistent toutefois; il n'y avait pas assez de preuves qui justifiaient d'encourager l'administration de suppléments à base d'acides gras oméga-3 dans d'autres populations. **Trois études randomisées, contrôlées par placebo** sur les acides gras oméga-3 ont paru ces derniers mois :

- une première étude menée chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde dans les 10 ans avant randomisation, avec comme critère d'évaluation primaire la survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs [400 mg p.j. de DHA/EPA ou 2 g p.j. d'acide alpha linoléique ou les deux par l'apport de margarine, pendant 40 mois en moyenne; *N Engl J Med* 2010;363:2015-26];
- une deuxième étude menée chez des patients ayant des antécédents d'évènements coronariens ou cérébro-vasculaires aigus dans les 12 mois avant randomisation, avec également comme critère d'évaluation primaire la survenue d'évènements cardio-vasculaires majeurs [600 mg DHA/EPA p.j. pendant 4,7 ans en moyenne; *Brit Med J* 2010;341:c6273];
- une troisième étude menée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, avec comme critère d'évaluation primaire un nouvel

épisode de fibrillation auriculaire [4 g p.j. de DHA/EPA pendant 24 semaines; *JAMA* 2010;304:2363-72].

Aucune des études n'a montré, par rapport au placebo, un bénéfice des acides gras oméga-3 sur le critère d'évaluation primaire. La conclusion des Folia de février 2010 reste donc inchangée.

- L'étude **ACCELERATE** a comparé, chez des patients hypertendus (tension systolique entre 150 et 180 mmHg), l'effet sur la tension d'un traitement à l'amlodipine (5 à 10 mg p.j.), à l'aliskirène (150 à 300 mg p.j.) et d'une association fixe d'amlodipine + aliskirène [*The Lancet* 2011;377:312-20, avec un éditorial 278-9]. Comme prévu, la baisse de tension était plus prononcée avec l'association. Après 16 semaines, les patients des trois groupes étudiés recevaient l'association fixe; 8 semaines plus tard, les différences de baisse de tension entre les groupes étaient minimales et n'étaient plus statistiquement significatives. Les investigateurs de cette étude (sponsorisée par le fabricant des spécialités à base d'aliskirène) concluent que l'instauration immédiate d'un traitement avec une association telle que aliskirène + amlodipine est à préférer à l'instauration d'un traitement avec un seul antihypertenseur, auquel on rajouterait par la suite un second antihypertenseur. Cette conclusion nous semble prématurée. En effet, l'étude n'avait pas de critères d'évaluation majeurs, et il n'est donc pas prouvé que la différence temporaire de baisse de tension, à savoir pendant les 8 premières semaines du traitement, se traduise par des différences au niveau des évènements cardio-vasculaires. Par ailleurs, le risque d'hypotension orthostatique est plus grand lorsque la baisse de tension est rapide. De plus, l'aliskirène n'a pas d'effet prouvé sur la mortalité. Chez les patients hypertendus sans co-morbidité, rien ne prouve que l'instauration immédiate d'une association d'antihypertenseurs soit avantageuse [voir aussi Folia d'avril 2004].

DISPOSITIF INTRA-UTERIN A BASE DE LEVONORGESTREL ET RISQUE DE PERFORATION UTERINE

Un dispositif intra-utérin (DIU) à base de lévonorgestrel (Mirena®) est disponible comme méthode contraceptive.

En Belgique, le Centre de Pharmacovigilance a reçu 29 cas de perforation utérine avec ce dispositif depuis 2001; dans 6 cas, l'évolution a été favorable, mais dans les autres cas, elle n'est pas connue.

Les autorités de santé du Canada (Santé Canada) ont récemment attiré l'attention sur le risque de perforation utérine lié à ce DIU [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/mirena_hpc-cps-eng.php]. Il s'agit d'une complication rare mais potentiellement dangereuse dont l'incidence varie entre 1/1.000 et 1/10.000 insertions, et qui n'est pas toujours détectée au moment ou juste après l'insertion du DIU. Le diagnostic tardif d'une perforation peut être à l'origine entre autres d'une migration du DIU en dehors de la cavité utérine, d'une péritonite, d'une perforation et d'une obstruction intestinale, de la formation d'un abcès, et bien entendu d'une grossesse indésirée. La période de postpartum (insertion contre-in-

diquée pendant les 6 semaines qui suivent l'accouchement), la période d'allaitement ainsi que certaines anomalies anatomiques de l'utérus (entre autres un utérus rétroversé fixé) constituent des facteurs de risque.

Santé Canada recommande les mesures suivantes pour limiter le risque de perforation utérine:

- 1) être familiarisé à la technique d'insertion du DIU à base de lévonorgestrel;
- 2) envisager une échographie ou une radiographie en cas d'insertion difficile, de douleur ou de doute quant à la position du système;
- 3) suivre les patientes annuellement;
- 4) informer les patientes du risque de perforation utérine et des symptômes possibles, tels que douleur abdominale basse intense éventuellement associée à des saignements;
- 5) informer les patientes sur la manière de vérifier elles-mêmes la présence des fils une fois par mois après les menstruations;
- 6) attendre 6 semaines après l'accouchement avant de placer un DIU à base de lévonorgestrel.

« DIRECT HEALTHCARE PROFESSIONAL COMMUNICATIONS » (DHPC) SUR LE SITE WEB DE L'AFMPS

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) sont désormais disponibles sur le site Web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) via www.afmps.be (rubrique Usage humain – Pharmacovigilance – Lettres aux professionnels). Les DHPC sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer des risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments, ainsi que des mesures ou des recommandations per-

mettant de limiter ces risques. Le groupe cible (médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens, pharmaciens hospitaliers ...) est défini en fonction du sujet. Il s'agit du même type de courrier que l'ancienne « Dear Doctor Letter » (Lettre aux prescripteurs) envoyée aux médecins. Avant de diffuser les DHPC, les firmes doivent soumettre leur proposition aux autorités compétentes, pour approbation. Pour plus d'informations: Centre Belge de Pharmacovigilance: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

