

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

- Le **fumarate de diméthyle** (**Tecfidera**®; chapitre 12.3.2.17.) est un immunomodulateur proposé en monothérapie par voie orale dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) avec alternance de poussées et de rémissions (*Relapsing-Remitting MS*). Les résultats de deux études randomisées contrôlées par placebo indiquent une diminution statistiquement significative du taux annuel de poussées chez les patients traités par le fumarate de diméthyle, mais le bénéfice est faible (moins de 0,2 poussée/an). Un effet sur l'aggravation de l'invalidité à long terme n'est pas démontré. Les principaux effets indésirables du fumarate de diméthyle consistent en des bouffées de chaleur, des troubles gastro-intestinaux, des troubles cutanés, une lymphopénie avec un risque accru d'infections, des troubles rénaux et une augmentation des transaminases hépatiques. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres traitements de la sclérose en plaques, tel l'interféron β , et il n'est pas prouvé que le fumarate de diméthyle apporte une plus-value en termes d'efficacité ou d'innocuité. La place du fumarate de diméthyle dans la sclérose en plaques n'est donc pas encore claire.¹

- Le **védoлизumab** (**Entyvio**®▼; chapitre 12.3.2.18.) est un anticorps monoclonal immunosuppresseur proche du natalizumab (Tysabri®, utilisé dans la SEP). Le védoлизumab est proposé dans le traitement des formes actives modérées à sévères de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements (voir

chapitre 3.7. dans le Répertoire). Les résultats de trois RCT ont montré un taux de rémission plus élevé avec le védoлизumab par rapport au placebo, mais un effet sur le risque de complications ou la nécessité d'une intervention chirurgicale n'a pas été démontré, et on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres traitements. Les effets indésirables du védoлизumab consistent essentiellement en des réactions liées à la perfusion, une sensibilité accrue aux infections et une toxicité hépatique. Le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive observé avec le natalizumab incite à la prudence. Il n'est pas prouvé que le védoлизumab apporte une plus-value par rapport aux inhibiteurs du TNF dans les formes graves de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse.²

- L'**ivermectine** (**Soolantra**®; chapitre 15.12.) est un antiparasitaire qui présente également des propriétés anti-inflammatoires. L'ivermectine est utilisée *par voie orale* dans le traitement de la gale [voir Folia d'avril 2015 ; les comprimés d'ivermectine ne sont pas disponibles en Belgique]. L'ivermectine sous forme de *crème* à 1% présentée ici, est utilisée, à raison d'une application par jour, dans le traitement des lésions inflammatoires de la rosacée. Ses effets indésirables consistent en: irritation cutanée, prurit, sensation de brûlure, sécheresse cutanée. Il n'est pas prouvé que l'ivermectine apporte une plus-value par rapport au métronidazole à usage local dans le traitement de la rosacée.³

1 Australian Prescriber 2013; 36 ; La Revue Prescrire 2014 ; 34 : 813 ; Drug and Therapeutics Bulletin 2014; 52: 105-108 ; Pharma Selecta 2013; 29:47-49

2 La Revue Prescrire 2015 ;35 : 263-264 ; Pharma Selecta 2014 ; 30 :68-71

3 Worst Pills, Best Pills avril 2015

- Les comprimés de **propranolol à 80 mg à libération prolongée** (chapitre 1.5.), qui avaient été retirés du marché en juin 2014 [voir Folia de juillet 2014], sont à nouveau disponibles sous le nom de spécialité Propamolol Teva®.

- L'**uméclidinium (Incruse®▼)**; chapitre 4.1.2.2.) est un anticholinergique à longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonist* ou *LAMA*) utilisé en inhalation dans le traitement d'entretien de la BPCO. L'uméclidinium était déjà disponible en association avec le vilantérol, un β_2 -mimétique à longue durée d'action, sous le nom de spécialité Anoro® [voir Folia de mars 2015]. L'uméclidinium expose aux mêmes effets indésirables que les autres anticholinergiques inhalés (tels que sécheresse de la bouche, candidose orale, palpitations, constipation, rétention urinaire), et il n'est pas prouvé que l'uméclidinium apporte une plus-value par rapport à ceux-ci.⁴

- **Vokanamet®▼** (chapitre 5.1.10.) est une association fixe de **canagliflozine** (une gliflozine, chapitre 5.1.9.) + **metformine** (chapitre 5.1.2.). Les gliflozines (syn. inhibiteurs du SGLT2) exercent leur effet hypoglycémiant en diminuant l'absorption rénale de glucose provoquant ainsi une glucosurie. La posologie est de 100 à 300 mg (canagliflozine) en deux prises. Les effets indésirables sont ceux des constituants, et la prudence s'impose particulièrement chez les patients avec une diminution de la fonction rénale vu le risque de troubles rénaux et d'acidocétose [voir aussi « Risque d'acidocétose diabétique avec les gliflozines » dans les Folia de septembre 2015]. Le bénéfice d'une telle association fixe en termes d'observance doit être mis en balance avec les possibilités plus limitées d'adaptation de la dose.

- **Seasonique®▼** (chapitre 6.2.1.1.) est un **contraceptif oral à cycle étendu**, à prendre en continu pendant trois mois. La posologie de Seasonique® est la suivante:

1 comprimé à base de 0,15 mg de lévonorgestrel et de 0,03 mg d'éthinylestradiol pendant 84 jours, suivi de 1 comprimé à base de 0,01 mg d'éthinylestradiol pendant 7 jours au cours desquels surviennent les menstruations; puis le traitement est poursuivi sans interruption. La pilule à cycle étendu diminue la fréquence des menstruations par rapport à une pilule monophasique classique, mais elle est associée à un risque accru de spotting. Il n'est pas prouvé que la pilule à cycle étendu soit plus efficace qu'une pilule monophasique classique utilisée en continu, c.-à-d. sans interruption entre les cycles. De plus, son prix pour une même durée d'utilisation est nettement supérieur à celui d'une pilule monophasique classique.

- La spécialité **Humalog®**, à base d'**insuline lispro** (chapitre 5.1.1.1.), déjà disponible en stylo injectable pré-rempli à une concentration de 100U/ml, est maintenant aussi disponible à une concentration plus élevée de **200 U/ml**. Cette forme plus concentrée est destinée aux patients nécessitant des doses quotidiennes supérieures à 20 unités d'insuline ultrarapide. Pour les deux concentrations, les stylos pré-remplis permettent de choisir le nombre d'unités à administrer; lors du passage d'une concentration à une autre, aucune conversion de dose ne doit donc être effectuée. La solution d'insuline lispro à 200 U/ml ne peut donc être administrée qu'au moyen du stylo pré-rempli correspondant, et elle ne peut en aucun cas être transférée dans un autre dispositif d'administration. Afin de minimiser les risques d'erreur et de confusion, il est important d'en informer les patients.

- Le remboursement de la **prégabaline (Lyrica®)**, chapitre 10.7.2.3.) dans l'indication des douleurs neuropathiques ne se fait plus selon le chapitre IV mais selon le chapitre I (c.-à-d. sans autorisation préalable du médecin conseil) (remboursement en catégorie b). En l'absence de données comparatives, il n'est

4 *Drug and Therapeutics Bulletin* 2015; 53: 81-4

pas facile de situer la place de la prégabaline par rapport aux antidépresseurs tricycliques et à la gabapentine dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Son coût est en outre beaucoup plus élevé par rapport aux autres traitements [voir la Fiche de transparence « Prise en charge des douleurs neurogènes » et les Folia d'avril 2006].

- Plusieurs changements sont survenus récemment dans les **vaccins mis à disposition gratuitement par les Communautés dans le cadre de la vaccination de base des enfants et des jeunes**: voir tableau ci-

dessous. Pour plus de détails, nous renvoyons aux communiqués du 29/06/15 (concernant la Communauté flamande) et du 10/09/15 (concernant la Communauté française) dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web. Vous y trouverez aussi quelques commentaires concernant le remplacement du Prevenar13® par Synflorix® en Communauté flamande (voir communiqué du 29/06/15) et concernant l'indisponibilité temporaire du Tetravac® en Belgique (voir communiqué du 10/09/15).

En Communauté flamande	En Communauté française
- Priorix® est remplacé par M.M. R.Vax Pro® - Infanrix-IPV® est remplacé par Tetravac® - Prevenar13® est remplacé par Synflorix®	- Infanrix Hexa® est remplacé par Hexyon® - Menjugate® est remplacé par Neisvac-C® - Imovax polio® et Tedivax pro adulto® ne sont plus mis à disposition gratuitement.

CONTRACEPTIFS ORAUX ET RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

Les estroprogestatifs exposent à un risque de thromboembolie veineuse et ce risque est, par rapport aux contraceptifs de deuxième génération (contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone comme progestatif), plus élevé avec les contraceptifs de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène comme progestatif) et probablement aussi avec les contraceptifs à base de drospirénone ou de cyprotérone [voir Répertoire, chapitre 6.2.1. et les Folia de novembre 2011 et de février 2013]. Les résultats d'une large étude observationnelle parue récemment dans *The BMJ*¹ rapportent que chez les femmes qui prenaient un contraceptif oral à base de **désogestrel** ou de **gestodène**, mais aussi à base de **cyprotérone** ou de **drospirénone**, le risque de thromboembolie veineuse était quatre fois supérieur par rapport aux femmes qui ne prenaient pas de contraceptif oral, et 1,5

à 1,8 fois supérieur par rapport aux femmes qui prenaient un contraceptif oral de deuxième génération. Il s'agit d'une étude cas-témoins qui a évalué plus de 10.000 cas de thromboembolie veineuse chez des femmes âgées de 15 à 49 ans. Il convient toutefois dans ce type d'études observationnelles de tenir compte de l'existence possible de biais et de facteurs confondants, par ex. du fait que les pilules à base de cyprotérone ou de drospirénone sont plus souvent utilisées chez des femmes présentant de l'acné, un hirsutisme ou un syndrome des ovaires polykystiques, des affections pouvant être associées à un risque accru de thromboembolie veineuse.² Ces résultats confirment encore une fois qu'aucune association estroprogestative n'a un meilleur rapport bénéfice/risque que les associations estroprogestatives monophasiques de deuxième génération qui restent le premier choix.

1 *BMJ* 2015; 350:h2135 (doi:10.1136/bmj.h2135)

2 *BMJ* 2015; 350:h3303 (doi:10.1136/bmj.h3303)