

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES 2002 (1)

A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Les principales nouveautés médicamenteuses enregistrées et/ou commercialisées en Belgique au cours de la dernière année dans les différents domaines de la médecine interne sont décrites, en attirant plus particulièrement l'attention sur l'originalité de chaque molécule et sur ses modalités d'utilisation en pratique clinique. Avant d'être commercialisées, et *a fortiori* remboursées, ces molécules ont apporté les preuves de leur efficacité et de leur tolérance dans des essais cliniques contrôlés selon les exigences de la médecine factuelle.

Comme il est de tradition (1, 2), nous présentons, dans cette revue annuelle consacrée aux actualités thérapeutiques, les nouvelles molécules originales disponibles depuis peu, ou bien-tôt mises sur le marché en Belgique, dans différents domaines de la médecine interne. Le cas échéant, nous mentionnerons également certaines nouvelles présentations ou indications de médicaments déjà commercialisés.

DOMAINE CARDIO-VASCULAIRE

Le nébivolol (Nobiten®, Menarini) est un nouvel agent bêta-bloquant indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, à la dose usuelle de 5 mg en une prise par jour. Cette molécule a déjà fait l'objet d'une description détaillée dans la rubrique "Le médicament du mois" (4). Il s'agit d'un composé racémique des deux énantiomères d- et l-nébivolol. Composé lipophile, il est transformé dans le foie en métabolites actifs, notamment via le CYP 2D6, une isoforme du cytochrome P450 caractérisée par un polymorphisme génétique. Le nébivolol est hautement sélectif pour les récepteurs bêta-1 adrénergiques et dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque ou d'activité stabilisatrice de membrane. Il présente l'intérêt d'exercer un certain effet vasodilatateur secondairement à une libération de monoxyde d'azote (NO), ce qui pourrait contribuer à son profil hémodynamique favorable. Plusieurs essais comparatifs ont montré une efficacité au moins comparable à celle de divers antihypertenseurs de référence, avec un bon profil de tolérance clinique et biologique. Son action antihypertensive peut être

NEW ADVANCES IN DRUG THERAPY IN THE YEAR 2002
SUMMARY : The most important drugs registered and/or launched in Belgium during the last year in the various disciplines of internal medicine will be briefly described. The main characteristics of each molecule and its modalities of appropriate use in clinical practice will be emphasized. For all these molecules, both the efficacy and tolerance have been proven in randomised clinical trials according to the rules of Evidence-Based Medicine.

KEYWORDS : Evidence-Based Medicine - Internal medicine - New drugs - Pharmacotherapy - Randomised clinical trials

renforcée par la coadministration d'hydrochlorothiazide.

Le ténectéplase (Metaryse®, Boehringer Ingelheim) est un dérivé de l'activateur tissulaire du plasminogène recombiné naturel rt-PA ou altéplase (Actilyse®). Protéine recombinée, le ténectéplase est une protéase sérique qui convertit le plasminogène en plasmine, qui elle-même induit la lyse de la fibrine d'un thrombus. Il diffère du t-PA endogène par des modifications effectuées au niveau de trois sites de sa structure protéique. Ces modifications confèrent au ténectéplase des avantages vis-à-vis des thrombolytiques existants : 1) une demi-vie de 24 minutes, plus longue que celle du t-PA, de sorte que l'administration se fait en un bolus unique de 5 à 10 secondes permettant de traiter le patient plus rapidement et plus simplement; 2) une spécificité à la fibrine 14 fois plus élevée que celle du t-PA, ce qui pourrait expliquer le meilleur résultat clinique de reperméabilisation et le risque plus faible d'hémorragies; et 3) une résistance à l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) de 80 fois supérieure à celle du t-PA. L'efficacité et la sécurité du ténectéplase ont été démontrées dans des essais cliniques contrôlés, notamment ASSENT-II et ASSENT-III (4). La facilité d'administration du ténectéplase permet de mettre en place un traitement de reperfusion rapide en pré-hospitalier mais aussi à l'hôpital, de façon à réduire l'intervalle de temps entre la survenue de la thrombose occlusive et le moment où le patient commence à être traité. Le Metalyse® est présenté sous forme de flacons de 10.000 U ou 50 mg de ténectéplase et d'ampoule de 10 ml de solution pour diluer. La posologie usuelle est de 1.000 U par 10 kg de poids corporel en bolus intraveineux.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ont acquis une place de premier choix en pathologie cardio-vasculaire.

(1) Exposé de clôture des Journées d'Enseignement postuniversitaire de la Faculté de Médecine, présenté le 5 mai 2002.

(2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Médecine interne générale et Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

Rappelons leurs quatre indications principales : 1) l'hypertension artérielle; 2) l'insuffisance cardiaque; 3) le post-infarctus (action bénéfique sur le remodelage du myocarde); et 4) la néphropathie diabétique. Depuis quelques années, le système rénine-angiotensine peut être inhibé de façon plus distale en recourant à des médicaments antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ("sartans"). Indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, les médicaments de cette dernière classe pharmacologique font l'objet d'études importantes dans les autres indications reconnues pour les IEC et pourraient donc voir leurs indications étendues prochainement (5, 6). Jusqu'il y a peu, pour des raisons de coût, les IEC étaient soumis à un remboursement conditionnel de la part du médecin conseil de la mutuelle (catégorie Bf). Plusieurs agents IEC sont maintenant passés en catégorie B : c'est le cas du ramipril (Tritace[®]), du perindopril (Coversyl[®]), du lisinopril (Zestril[®]) et, bientôt, du quinapril (Accupril[®]). Par ailleurs, le coût relatif de la plupart des IEC a pu être diminué de façon substantielle par la mise sur le marché de grands conditionnements de 56 et 98 comprimés; c'est également le cas de certains sartans (toujours en catégorie Bf actuellement), par exemple, Cozaar[®] et Loortan[®]; Cozaar[®] Plus et Loortan[®] Plus.

DOMAINE PULMONAIRE

Selon les dernières recommandations (7), le traitement de fond de la maladie asthmatische fait appel à une combinaison de bêta-2 mimétique à longue durée d'action et de corticoïde, tous deux sous forme inhalée. Les différentes préparations disponibles ont été rappelées dans les Actualités thérapeutiques 2001 (2). Les améliorations des dernières années consistent autant dans le recours à de nouvelles générations d'inhalateurs, à la fois plus faciles d'utilisation et plus performants, que dans le développement de nouvelles molécules à proprement parler.

La fluticasone est présentée sous une nouvelle forme pour l'aérosolthérapie, à savoir une suspension pour inhalation par nébuliseur (Flixotide[®] Nebules[®], ampoules à 2 mg/2 ml, Glaxo SmithKline). Ce médicament est remboursé en catégorie Bf chez les patients ambulants pour : 1) le traitement de l'asthme bronchique ou de la laryngite striduleuse chez les enfants de moins de 5 ans (sans rapport de spécialiste); et 2) le traitement de l'asthme bronchique chez les patients qui, en raison d'un handicap mental ou moteur documenté, ne sont pas en mesure d'utiliser de manière correcte les inhalateurs à

poudre ou les aérosols doseurs, même lorsque ces derniers sont utilisés avec une chambre d'expansion (sur la base d'un rapport circonstancié rédigé par un spécialiste démontrant cette situation). Chez les patients hospitalisés, le médicament est remboursé en catégorie B.

Le dipropionate de bêclométhasone est maintenant disponible avec un nouvel inhalateur (Qvar 100 Autohaler[®], UCB Pharma). La dose est déclenchée par l'inspiration, ce qui résout le manque de coordination "main-poumon" et facilite l'utilisation pour la majorité des patients asthmatiques. En libérant des particules extra-fines, il permet une déposition pulmonaire optimale et permet de mieux traiter l'inflammation en profondeur.

La desloratadine (Aerius[®], Schering-Plough, comprimés à 5 mg) est un nouvel antihistaminique oral non sédatif d'action prolongée (8). Elle exerce un antagonisme sélectif des récepteurs H1 périphériques et inhibe la production ou la libération de différents médiateurs de l'inflammation. La desloratadine est rapidement absorbée et a une demi-vie de 27 heures, autorisant une seule prise par jour, généralement le matin. Elle offre l'avantage de ne pas diffuser facilement dans le système nerveux central (d'où pas de sédatation) et de ne pas interférer avec le cytochrome P450 3A4 ou 2D6 (d'où moindre risque d'interactions médicamenteuses). Cette molécule permet de diminuer les symptômes nasaux (congestion) et non nasaux de la rhinite allergique. Elle peut, en outre, être utilisée avec succès chez les patients souffrant d'urticaire chronique idiopathique. La desloratadine est indiquée pour le traitement symptomatique de ces deux affections, chez les sujets de plus de 12 ans.

DOMAINE DIGESTIF

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) occupent une place de premier choix dans le traitement des maladies gastro-duodénales en relation avec une hypersécrétion acide. Grâce à leur meilleure efficacité et leur bonne tolérance, ils ont largement supplantié les antagonistes des récepteurs histaminiques H2 dans de nombreuses indications. Cependant, compte tenu de leur prix supérieur, ils sont soumis à certaines conditions de remboursement (catégorie Bf). Le chef de file des IPP est l'oméprazole (tableau I). Nous avons présenté l'année passée les nouveaux IPP récemment mis sur le marché en Belgique, en particulier l'ésoméprazole (Nexiam[®], AstraZeneca, comprimés à 20 et 40 mg) et le rabéprazole (Pariet[®], Janssen-Cilag, comprimés à 10 et 20

TABLEAU I. INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE.

| Molécule | Nom | Firme | Présentations |
|--------------|------------------|------------------------------|----------------------|
| Esoméprazole | Nexiam® | AstraZeneca | co 20, 40 mg |
| Lansoprazole | Dakar® | Aventis | gélules 15, 30 mg |
| Oméprazole | Losec®-Mups® | AstraZeneca | co 10, 20, 40 mg (*) |
| | Logastric®-Mups® | Bio-Therabel | co 10, 20, 40 mg (*) |
| Pantoprazole | Pantozol® | Altana Pharma (Byk Belga) | co 20, 40 mg (*) |
| | Zurcale® | Exel Pharma | co 20, 40 mg (*) |
| Rabéprazole | Pariet® | Janssen-Cilag | co 10, 20 mg |

(*) Une forme en flacon pour perfusion intraveineuse est également disponible

mg) (2). L'ésoméprazole (Nexiam®), isomère S de l'oméprazole, est caractérisé par une meilleure biodisponibilité et un contrôle supérieur, plus rapide et plus prévisible de la sécrétion acide que l'oméprazole. Le rabéprazole (Pariet®) a fait l'objet d'une présentation détaillée récemment dans la rubrique "Le médicament du mois" (9). Les indications thérapeutiques sont la maladie du reflux gastro-oesophagien, à savoir le traitement de l'oesophagite de reflux au stade érosif, le traitement à long terme de patients, après guérison de l'oesophagite, dans le but d'éviter des récidives et le traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien. Ils sont également indiqués pour le traitement de l'ulcère duodénal actif, de l'ulcère gastrique bénin actif et de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, en association avec le traitement antibactérien approprié. Le rabéprazole (Pariet®) est le premier IPP à pouvoir être prescrit en catégorie B à la dose de 10 mg par jour chez les patients souffrant de symptômes de reflux modérés à sévères. En cas de symptômes d'alarme ou si, après un traitement empirique de 4 semaines, les symptômes ne sont pas sous contrôle, un examen approfondi, comprenant une endoscopie, est indiqué.

Le Forlax® (Ipsen) est une nouvelle forme de polyéthylène glycol (macrogol) 4000 présentée en sachet de poudre de 10 g pour solution buvable. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte. La posologie usuelle est de 1 à 2 sachets par jour, de préférence en une prise unique le matin, dissous dans un grand verre d'eau.

DOMAINE DU SYSTÈME NERVEUX

Plusieurs nouveaux anti-épileptiques, répertoriés dans les Actualités thérapeutiques 2001 (2), ont été mis à la disposition du praticien ces dernières années. La plupart sont indiqués dans le traitement des épilepsies en addition aux autres traitements antiépileptiques lorsque ceux-ci sont

insuffisamment efficaces (traitement "add-on") mais certains peuvent être aussi prescrits en monothérapie. Un nouvel antiépileptique vient d'être admis au remboursement en catégorie Af, le lévétiracétam (Keppra®, UCB) (10). Le principe actif est un dérivé de la pyrrolidone, chimiquement non apparenté aux substances anticomitiales existantes. Son mécanisme d'action n'est pas encore bien connu, mais il ne semble pas lié à ceux des autres antiépileptiques. Les études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale. Il est indiqué chez le patient épileptique, en association, dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. Il est présenté sous forme de comprimés pelliculés dosés à 250, 500 et 1000 mg, ce qui permet un ajustement individuel de la posologie. La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour, à augmenter progressivement si nécessaire jusqu'à 3000 mg par jour, en deux prises. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg deux fois par jour toutes les 2 à 4 semaines. Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Il est rapidement et presque complètement absorbé après administration orale, ne se lie que très faiblement aux protéines plasmatiques, se distribue dans un volume proche de celui de l'eau échangeable, est très peu métabolisé dans le foie et est éliminé essentiellement par voie rénale, avec une demi-vie d'élimination plasmatoire de l'ordre de 7 heures. Compte tenu de ces caractéristiques pharmacocinétiques, la dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale et un ajustement de la posologie est également recommandé chez le sujet âgé caractérisé le plus souvent par une diminution de la filtration glomérulaire. Contrairement à ce qui est rapporté avec de nombreux antiépileptiques, il n'existe pas d'interactions médicamenteuses significatives suite à l'absence de métabolisation hépatique (pas d'interférence avec le cytochrome P450). L'utilisation du lévétiracétam est contre-indiquée durant la grossesse ou l'allaitement, comme c'est le cas pour la plupart des médicaments antiépileptiques. Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 16 ans. Le profil de tolérance est bon d'une façon générale. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont somnolence, asthénie et étourdissements et ces effets centraux ont tendance à diminuer avec le temps.

La quetiapine (Seroquel®, AstraZeneca, comprimés 25, 100 et 200 mg) est un antipsychotique

atypique qui se lie à un large éventail de récepteurs de neurotransmetteurs (11). Elle exerce un double antagonisme, avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 par rapport aux récepteurs dopaminergiques D2; cette caractéristique explique les propriétés antipsychotiques avec seulement une faible tendance à engendrer des effets extrapyramidaux. La quetiapine présente également une affinité importante pour des récepteurs histaminergiques et alpha-1 adrénergiques et une faible affinité pour les récepteurs alpha-2 adrénergiques. Par contre, son affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques et pour les récepteurs des benzodiazépines est négligeable. La quetiapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie. L'ajustement posologique doit se faire progressivement en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle, jusqu'à une posologie pouvant varier de 150 à 750 mg/jour, en deux prises par jour. La quetiapine est largement métabolisée dans le foie via l'isoforme CYP3A4 du cytochrome P450. A ce titre, elle est donc sujette à de nombreuses interactions médicamenteuses et son utilisation est contre-indiquée chez le sujet insuffisant hépatique (mais pas en cas d'insuffisance rénale). Les effets indésirables sont ceux généralement rapportés avec les antipsychotiques et comportent notamment des effets centraux (sommolence, prise de poids, crises convulsives occasionnelles, ...), mais peu d'effets anti-dopaminergiques (effets extrapyridaux, hyperprolactinémie, ...). Des troubles digestifs (sécheresse de bouche, dyspepsie, constipation) et cardio-vasculaires (hypotension, tachycardie) ont été également rapportés et s'expliquent par les actions sur certains récepteurs, adrénergiques notamment. Des cas de leucopénie et d'altérations des transaminases hépatiques ont aussi été décrits. Enfin, comme pour les autres antipsychotiques, de rares cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés.

Depuis la découverte de la tacrine, un inhibiteur de la cholinestérase proposée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer puis retirée du marché en raison d'une toxicité hépatique, de nouvelles molécules ont été développées et commercialisées. Elles agissent également en inhibant l'acétylcholinestérase (12). Elles facilitent ainsi la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. Cette action peut avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendant de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit du donézépil (Aricept®, Pfizer), de la galantamine (Remi-

TABLEAU II. MÉDICAMENTS INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE INDICUÉS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER DEPUIS LE RETRAIT DE LA TACRINE.

| Molécule | Nom | Firme | Présentations |
|--------------|----------|---------------|--|
| Donézépil | Aricept® | Pfizer | co 5 et 10 mg |
| Galantamine | Reminyl® | Janssen-Cilag | co 4, 8, 16 mg |
| Rivastigmine | Exelon® | Novartis | gel 1,5 mg, 3mg, 4,5 mg, 6 mg solution buvable 2 mg/ml |

nyl®, Janssen-Cilag) et de la rivastigmine (Exelon®, Novartis) (tableau II). Ces médicaments ont obtenu récemment le remboursement dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de ce type de patients, après un diagnostic établi selon les critères en vigueur et en s'assurant qu'un proche de la famille puisse vérifier la prise régulière du médicament. La posologie sera augmentée progressivement en fonction de la tolérance subjective du patient (possibilité d'effets indésirables de type perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales). Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient, ce qui implique que le bénéfice clinique doit être réévalué régulièrement.

Les médecins se sont davantage intéressés au traitement de la dysfonction érectile depuis la mise sur le marché du sildénafil (Viagra®), un antagoniste sélectif de la phosphodiésterase de type V agissant de façon périphérique (13). D'autres molécules appartenant à cette famille sont actuellement en phase finale de développement. Une alternative est d'agir sur le système nerveux central. L'apomorphine (Uprima®, Abbott) est un agoniste dopaminergique de type D2 prédominant (14). Ce médicament présente une sélectivité pour les récepteurs D2, D3 et D4 qui est 10 à 100 fois plus grande que pour les récepteurs D1 et D5. Administrée par voie sublinguale, l'apomorphine est indiquée dans le traitement des troubles de l'érection. Elle agit au niveau du système nerveux central, plus particulièrement de la région hypothalamique et ses effets érectogènes interviennent via des signaux dopaminergiques selon des voies oxytocinergiques. Ces signaux servent ensuite de relais aux actions locales du monoxyde d'azote (NO), à la conversion du GTP en GMPc et au relâchement des muscles lisses des corps caverneux, d'où une turgescence des corps caverneux et une érection suffisante pour un rapport sexuel satisfaisant. Une stimulation sexuelle est nécessaire pour que l'apomorphine soit efficace, tout comme pour le sildénafil. L'apomorphine peut

être détectée dans le plasma dès 10 minutes après son administration sublinguale et atteint son pic de concentration après 40 à 60 minutes. Elle disparaît assez rapidement du plasma, avec une demi-vie d'élimination apparente d'environ 3 heures, et est essentiellement métabolisée par le foie en métabolites sulfo- et glycuronoconjugués inactifs. En raison d'un important effet de premier passage, l'apomorphine est inefficace lorsqu'elle est avalée, ce qui nécessite des instructions précises pour son administration. L'Uprima® est présenté sous forme de comprimés sublinguaux à 2 et 3 mg. Un seul comprimé doit être pris environ 20 minutes avant l'activité sexuelle (délai moyen d'apparition de l'érection). Il est recommandé de commencer par une dose de 2 mg. Lors des administrations ultérieures, la dose pourra être augmentée à 3 mg si nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré (un intervalle minimal de 8 heures est recommandé entre deux prises successives). La dose de 2 mg est conseillée chez les patients avec insuffisance rénale sévère ou avec insuffisance hépatique légère à modérée. L'apomorphine est contre-indiquée chez les patients avec un angor instable, un antécédent récent d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque sévère, une hypotension artérielle ou toute autre pathologie pour laquelle une activité sexuelle est déconseillée. Il est recommandé d'être prudent lors de l'administration d'apomorphine à des patients recevant des dérivés nitrés, en raison d'un risque accru d'hypotension orthostatique et de symptômes vaso-vagaux, effets indésirables également rapportés pour le sildénafil (13).

DOMAINE INFECTIEUX

La moxifloxacine (Avelox®, Bayer; Proflox®, Therabel) est une nouvelle fluoroquinolone présentée sous forme de comprimé pelliculé à 400 mg (tableau III). Son activité bactéricide résulte

TABLEAU III. FLUOROQUINOLONES COMMERCIALISÉES EN BELGIQUE.

LES CINQ PREMIÈRES MOLÉCULES ONT UN SPECTRE D'ACTIVITÉ SURTOUT DIRIGÉ VERS LES GERMES GRAM NÉGATIF TANDIS QUE LES DEUX DERNIÈRES, LES PLUS RÉCENTES, ONT UN SPECTRE D'ACTIVITÉ ÉLARGI VERS LES GERMES GRAM POSITIF.

| Molécule | Nom | Firme | Présentations |
|----------------|------------|---------------------|--------------------|
| Ciprofloxacine | Ciproxine® | Bayer | co 250, 500 mg (*) |
| Péfloxacine | Peflacine® | Aventis | co 400 mg (*) |
| Oflaxacine | Tarivid® | Aventis | co 200, 400 mg (*) |
| Norfloxacine | Zoroxin® | Merck Sharp & Dohme | co 400 mg |
| Lévofloxacine | Tavanic® | Aventis | co 250, 500 mg (*) |
| Moxifloxacine | Avelox® | Bayer | co 400 mg |
| | Proflox® | Therabel | co 400 mg |

(*) Une forme en flacon pour perfusion intraveineuse est également disponible

de son action combinée sur la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV, enzymes essentielles impliquées dans la réPLICATION, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien (15). Le taux de bactéricidie est fonction de la concentration et les concentrations minimales bactéricides sont du même ordre que les concentrations minimales inhibitrices. Tout en conservant une bonne activité antibactérienne *in vitro* sur la plupart des bactéries Gram négatif, la moxifloxacine s'est avérée active sur les germes Gram positif, et notamment le pneumocoque (y compris les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et aux macrolides), les germes intracellulaires et apparentés et certains anaérobies. Elle présente donc le même type de spectre d'activité que la lévofloxacine (Tavanic®) (16). Après administration orale, la moxifloxacine est rapidement et presque totalement résorbée; elle est faiblement liée aux protéines, ce qui permet à la fraction libre et active de diffuser vers les tissus cibles, en particulier les tissus respiratoires où elle atteint des concentrations élevées et supérieures aux concentrations minimales inhibitrices des principales bactéries pathogènes. Sa demi-vie d'élimination est de 12 heures, ce qui permet une prise unique par jour. Elle est indiquée dans le traitement des infections bactériennes de l'arbre respiratoire avec un taux de succès clinique supérieur à 90 % en fin de traitement dans les exacerbations aiguës de bronchite chronique, les pneumonies d'origine communautaire (à l'exception des cas sévères) et les sinusites bactériennes aiguës (après un diagnostic adéquat). La posologie usuelle est de un comprimé par jour et la durée du traitement est de 5 à 10 jours suivant l'indication. Le profil de tolérance de la moxifloxacine est comparable à celui des autres fluoroquinolones. A l'exception des nausées et des diarrhées, les réactions indésirables ont été observées à des fréquences inférieures à 3 %. Comme pour les autres quinolones, l'administration de moxifloxacine est contre-indiquée chez la femme enceinte ou qui allaite ainsi que chez les enfants et adolescents en période de croissance.

L'acétate de caspofungine (Caspofungin®, Merck Sharp & Dohme, flacons de 50 et 70 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse) est un lipopeptide semi-synthétique, premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines (17). Ce médicament inhibe la synthèse du bêta (1,3)-D-glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire de nombreux champignons filamenteux et levures; celui-ci n'est pas présent dans les cellules des mammifères, ce qui explique la

grande sélectivité du produit. La caspofungine a démontré une activité fongicide *in vitro* sur les espèces d'*Aspergillus* et de *Candida albicans* et non *albicans*. Elle est indiquée, chez les cas réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B (y compris à des formulations lipidiques ou liposomiales) et/ou à l'itraconazole dans le traitement d'une aspergillose invasive si possible prouvée ou, à tout le moins, estimée probable. Elle est remboursée dans cette indication chez les patients immunodéprimés (patients sous immunosuppresseurs, atteints du VIH, avec maladies hématologiques ou oncologiques, ou transplantés d'organes solides ou de moelle osseuse). L'administration se fait pas perfusion intraveineuse, en évitant les solutions contenant du glucose. La posologie recommandée est une dose de charge de 70 mg le premier jour suivie de doses d'entretien de 50 mg une fois par jour (70 mg/jour si patient pesant plus de 80 kg). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose pour la fonction rénale, l'âge ou l'insuffisance hépatique légère. La caspofungine est métabolisée par le foie. Son élimination du plasma est lente, en plusieurs phases. C'est le phénomène de distribution, plus que le phénomène d'excrétion ou de biotransformation, qui est le mécanisme essentiel influençant la clairance plasmatique. La caspofungine n'inhibe aucune enzyme du cytochrome P450, en particulier pas le CYP3A4 et ce, contrairement aux dérivés azolés. Certaines interactions médicamenteuses ont cependant été décrites, notamment avec la ciclosporine, le tacrolimus, la rifampicine, ... Les effets indésirables les plus fréquents consistent en réactions locales au site d'injection (pouvant aller jusqu'à la thrombo-phlébite); des troubles généraux divers ont également été rapportés. Contrairement à l'amphotéricine B, la caspofungine n'entraîne pas d'insuffisance rénale, ce qui représente un avantage majeur.

Un nouveau vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C a été commercialisé récemment, le Menjugate® (Aventis Pasteur MSD) (18). Il offre des caractéristiques comparables au Meningitec® (Wyeth Lederle), vaccin qui a déjà fait l'objet d'une présentation détaillée dans la rubrique "Le médicament du mois" (19). La dose de 0,5 ml de vaccin Menjugate® reconstruit contient 10 microgrammes d'oligoside méningococcique conjugué à la protéine *Corynebacterium diphtheriae* CRM-197 (18). Ce vaccin conjugué est doté d'un haut pouvoir immuno-gène puisque plus de 98 % des nourrissons ont développé un taux d'anticorps bactéricides d'au moins 1:8 un mois après la deuxième et la troisième dose. Il est indiqué pour l'immunisation

active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes contre les infections invasives provoquées par le sérogroupe C de *Neisseria meningitidis*. Ce vaccin ne protège pas contre les infections méningococciques provoquées par d'autres types de méningocoques et il n'est pas possible de garantir une protection complète contre les infections provoquées par le sérogroupe méningococcique C. Chez les enfants au-dessous de 12 mois, la posologie recommandée est de trois doses de 0,5 ml, avec une première dose administrée par voie intramusculaire à partir de l'âge de 2 mois et un intervalle minimum d'un mois à respecter entre chaque dose. Chez les enfants au-dessus de 12 mois, les adolescents et les adultes, une seule dose de 0,5 ml suffit. L'intérêt d'une dose de rappel n'est pas encore établi, même si celle-ci induit une réponse anamnestique. Par rapport aux vaccins polyvalents non conjugués, la réponse immunitaire induite par ce vaccin conjugué est plus élevée chez les enfants et les adolescents et est comparable chez les adultes. Les précautions d'usage avant toute vaccination sont également recommandées pour ce qui concerne le Menjugate®. Le produit ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue, mais peut être administré simultanément à d'autres vaccins à condition d'utiliser des sites d'injection séparés, sans modifier la réponse immunitaire vis-à-vis des autres antigènes.

Le recours aux antiprotéases dans les schémas thérapeutiques de prise en charge des patients infectés par le HIV a révolutionné l'histoire naturelle du SIDA en réduisant considérablement l'incidence des complications infectieuses sévères, en diminuant le nombre des hospitalisations et en améliorant fortement le pronostic vital (20). Dans les schémas de tri- ou quadrithérapie, ils sont associés aux inhibiteurs nucléosidiques et non-nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le Kaletra® (Abbott) est une combinaison dans un rapport 4/1 de lopinavir et de ritonavir. Le lopinavir est responsable de l'activité antivirale et le ritonavir est utilisé comme adjuvant pharmacocinétique (21). L'inhibition des protéases du VIH-1 et du VIH-2 rend l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique gag-pol, ce qui entraîne la production de particules VIH immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux. La faible dose de ritonavir présente dans la préparation suffit à inhiber le métabolisme du lopinavir en bloquant le CYP3A et, de ce fait, augmente de façon soutenue les concentrations plasmatiques du lopinavir et donc l'activité antirétrovirale. Le Kaletra® est présenté sous forme de capsules molles (lopinavir 133,3

mg + ritonavir 33,3 mg) et de solution buvable (lopinavir 80 mg/ml + ritonavir 20 mg/ml). Il est remboursé en catégorie A, en association avec d'autres antirétroviraux, chez les patients infectés par le virus HIV avec manifestations cliniques (groupe B et C) ou présentant un taux de CD₄ inférieur ou égal à 500/mm³ ou une charge virale égale ou supérieure à 500 copies/ml, sur base d'un rapport clinique complet, motivé et établi par un médecin spécialiste en médecine interne ou en pédiatrie. Chez les patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au Kaletra® devrait être basé sur les résultats de tests individuels de résistance virale et sur l'historique des traitements antérieurs. La posologie recommandée chez l'adulte est de 3 capsules 2 fois par jour. Chez l'enfant, la posologie de la solution buvable est calculée en fonction de la surface corporelle. Le lopinavir et le ritonavir sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A et, à un moindre degré, de l'isoforme CYP2D6 du cytochrome P450. A ce titre, ils peuvent être responsables d'interactions médicamenteuses, en augmentant les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments métabolisés par ces isoenzymes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la combinaison lopinavir-ritonavir consistent en troubles digestifs, essentiellement de la diarrhée. Des cas de pancréatites ont été également signalés chez des patients, dont certains présentaient une hypertriglycéridémie. De plus, de rares augmentations de l'intervalle PR ont été rapportées lors des contrôles électrocardiographiques sous traitement.

DOMAINE ENDOCRINO-MÉTABOLIQUE

Les statines ont démontré, dans de nombreuses études de prévention primaire et secondaire, leur efficacité pour réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, et ce même chez des patients dont les niveaux de cholestérol total et LDL pouvaient être considérés comme étant quasi dans les limites de la "normale" (22). Ces observations suggèrent l'existence d'un effet

protecteur vasculaire partiellement indépendant de l'effet hypocholestérolémiant *per se* (effets dits pléiotropes des statines) et orientent vers une prescription systématique d'une statine en prévention secondaire ou chez le patient à très haut risque, quel que soit le niveau de la cholestérolémie (23). En Belgique, les statines sont relativement sous-utilisées par rapport aux autres pays européens, y compris en prévention secondaire comme l'a montré l'étude EURO-ASPIRE II (24); cette situation de carence résulte sans doute en grande partie des critères anachroniques imposés pour leur remboursement dans notre pays (25). Par ailleurs, la même enquête EURO-ASPIRE II a rapporté que les statines étaient souvent utilisées à une posologie inférieure à celle ayant démontré une efficacité dans les études cliniques, de telle sorte que les profils lipidiques sont imparfaitement corrigés chez les sujets sous traitement, même chez les patients coronariens avérés (24). La mise à la disposition du corps médical de nouvelles présentations de statines à plus haut dosage (Lipitor® 40 mg, Pravasine® 40 mg, Zocor® 40 mg) et sous forme de plus grands conditionnements (84 ou 98 comprimés) devrait permettre de pouvoir optimaliser la posologie chez les patients à haut risque vasculaire tout en limitant l'augmentation du coût (tableau IV). Signalons que la pravastatine, commercialisée de longue date sous le nom de Pravasine® par Bristol Myers Squibb vient d'être également mise sur le marché sous le nom de Prareduct® (comprimés à 20 et 40 mg, boîtes de 28 et 98 comprimés) par la firme Sankyo qui avait contribué au développement original de cette molécule. Avec la simvastatine (études 4S et HPS) (22), la pravastatine est l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase qui, jusqu'à présent, a été évalué chez le plus grand nombre de sujets dans des études cliniques contrôlées, soit plus de 20.000 patients dans les études CARE, WOSCOPS et LIPID, apportant la démonstration de l'efficacité et de la bonne sécurité du produit.

La fluvastatine, commercialisée sous le nom de Lescol® (co 40 mg) (26), est désormais présentée sous une nouvelle forme galénique à 80

TABLEAU IV. STATINES COMMERCIALISÉES EN BELGIQUE EN 2002 (*)

| Molécule | Nom | Firme | Dosages | Conditionnements |
|---------------|--------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Atorvastatine | Lipitor® | Pfizer | co 10, 20, 40, 80 mg | 28, 84 co |
| Fluvastatine | Lescol® | Novartis | co 40 mg | 28, 98 co |
| | Lescol Exel® | Novartis | co 80 mg | 28, 98 co |
| Pravastatine | Pravasine® | Bristol Myers Squibb | co 20, 40 mg | 28, 98 co |
| | Prareduct® | Sankyo | co 20, 40 mg | 28, 98 co |
| Simvastatine | Zocor® | Merck Sharp & Dohme | co 5, 20, 40 mg | 28, 84 co |

(*) Depuis le retrait de la cérivastatine et en attendant la mise sur le marché de la rosuvastatine.

mg (Lescol® Exel, Novartis). Cette nouvelle forme galénique permet de réduire significativement l'exposition des tissus périphériques à la fluvastatine tout en maximisant son effet sur le foie. Ce double effet résulte en une augmentation de l'efficacité hypocholestérolémiant, qui devient comparable à celle obtenue avec 40 mg de pravasine, 20 à 40 mg de simvastatine et 10 à 20 mg d'atorvastatine, et en une amélioration du profil de tolérance (moindre risque de myopathie, déjà bas avec cette molécule). La fluvastatine, contrairement à d'autres statines, n'interfère pas avec le cytochrome P450 3A4 et n'expose donc pas à un risque accru d'interactions médicamenteuses (tout comme la pravastatine). L'étude LIPS a démontré récemment que la dose de 80 mg fluvastatine permet de réduire significativement le risque de complications cardiaques après angioplastie coronaire (27).

Deux nouveaux antidiabétiques oraux de la classe des thiazolidinediones (encore appelées glitazones) ont été commercialisés récemment en Belgique. Il s'agit de la rosiglitazone (Avandia®, Glaxo SmithKline, comprimés 4 et 8 mg) (28), déjà présentée dans la rubrique "Le médicament du mois" (29) et de la pioglitazone (Actos®, Eli Lilly, comprimés 15 et 30 mg) (30). Ces médicaments sont des insulino-sensibilisateurs qui agissent comme agonistes des PPAR-gamma, une famille de récepteurs nucléaires impliqués dans l'induction de gènes contrôlant diverses enzymes contrôlant le métabolisme des lipides. Au terme de la procédure européenne centralisée d'enregistrement, la rosiglitazone et la pioglitazone sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2, mais uniquement en seconde ligne, en association chez les patients insuffisamment équilibrés par un antidiabétique oral classique à une dose maximale tolérée : en association avec la metformine chez les patients obèses et en association avec un sulfamide hypoglycémiant exclusivement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée. Actuellement, les glitazones ne sont donc pas indiquées en monothérapie, en association avec l'insuline ou dans le cadre d'une triple thérapie avec un sulfamide et la metformine. Il faut noter que ces indications, les seules reconnues en Europe actuellement, sont plus limitatives que celles acceptées aux Etats-Unis. La rosiglitazone et la pioglitazone ne sont pas hépatotoxiques, même si, par prudence, une surveillance régulière des enzymes hépatiques est recommandée durant la première année de traitement et ce, depuis le retrait de la troglitazone suite à la description de cas d'hépatotoxicité sévère. Toutes les glitazones

peuvent induire une certaine rétention hydrique, entraînant une légère hémodilution (objectivée par une discrète diminution de l'hématocrite) et, chez des sujets à risque, éventuellement une décompensation cardiaque, ce qui contre-indique ces médicaments chez les sujets diabétiques avec insuffisance cardiaque de grade II-IV. Une prise de poids modérée, liée à la rétention hydrique mais aussi à une stimulation de l'adipogenèse (spécifiquement dans la graisse sous-cutanée plutôt que dans la graisse viscérale) est aussi souvent observée durant la première année de traitement. Les deux glitazones augmentent légèrement les taux de cholestérol total et LDL, mais aussi ceux de cholestérol HDL, sans modifier significativement le rapport LDL/HDL. Il n'existe pas d'études comparatives directes entre la rosiglitazone et la pioglitazone. De la comparaison des résultats obtenus dans les essais cliniques respectifs *versus* placebo, il ressort que la pioglitazone pourrait avoir un effet hypotriglycéridémiant plus prononcé que celui de la rosiglitazone. Par ailleurs, des études ont suggéré que la pioglitazone pourrait avoir un effet de protection sur la fonction de la cellule B, peut-être en réduisant le phénomène d'apoptose. L'impact de ces effets métaboliques sur la protection cardio-vasculaire et sur l'évolution vers l'insulinoréquérance des patients diabétiques de type 2 fait actuellement l'objet d'études prospectives d'envergure.

L'hormonothérapie de remplacement à la ménopause sort du champ spécifique de la gynécologie en raison de ses importantes répercussions potentielles dans différents domaines de la médecine interne, dont plus particulièrement la prévention de l'ostéoporose. Elle fait toujours l'objet de controverses importantes quant à son rapport efficacité-sécurité, notamment en raison des doutes sur son efficacité dans la prévention des maladies cardio-vasculaires et sur le risque de néoplasies oestrogéno-dépendantes (sein notamment) (31). Certains effets métaboliques négatifs pourraient résulter de l'imprégnation hépatique par des composés oestrogéniques administrés par voie orale ou par des progestagènes à forte activité androgénique. Divers moyens peuvent être proposés pour court-circuiter l'effet de premier passage hépatique, notamment en utilisant la voie transcutanée ou, plus récemment, la voie nasale. Nous avons présenté l'année passée les caractéristiques de l'Aerodiol® (Servier), estradiol pulsé administré par voie nasale (2). La biodisponibilité absolue du 17 β -estradiol par voie nasale est d'environ 25 % et est supérieure à celle de la voie orale, en raison de l'absence de premier passage hépatique et intes-

tinal. Elle est également plus reproductible. Par comparaison aux systèmes thérapeutiques transdermiques, le profil pharmacocinétique est différent avec un pic d'estradiolémie 30 minutes après le pulse et un retour à des valeurs proches de la valeur de base dans les 12 heures qui suivent l'administration, ce qui peut contribuer à réduire l'incidence des mastodynies et des saignements. Quelques réactions locales (picotements, éternuements, rhinorrhées) peuvent être observées. Deux nouvelles préparations pour administration par voie transcutanée sont également proposées : l'Estreva® (Merck), un gel en pompe doseuse, et le Feminova Plus® (Merck), une emplâtre transdermique séquentielle.

L'Estreva® 0,1 % gel est un gel transdermique de 17 bêta-estradiol, estrogène naturel, présenté en flacon avec pompe doseuse. Il est indiqué dans le traitement hormonal substitutif des symptômes climatériques liés à la ménopause naturelle ou artificielle ou des autres symptômes liés à un déficit en estrogènes (classiquement, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, atrophie urogénitale, troubles de l'humeur). Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés : 1) le schéma discontinu (de façon cyclique) pendant 24 à 28 jours, suivi d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours durant lequel des hémorragies de privation peuvent apparaître (chez les femmes non hystérectomisées, nécessité d'administrer un progestatif au moins les 12 derniers jours du traitement estrogénique); ou 2) un traitement continu, sans aucune période d'arrêt (chez les femmes non-hystérectomisées, administration d'un progestatif au moins 12 jours par mois, avec possibilité d'une hémorragie de privation à l'arrêt du progestatif). La posologie sera adaptée en fonction des besoins individuels des patientes, d'une éventuelle production résiduelle d'estradiol et des paramètres pharmacocinétiques individuels. La posologie peut être comprise entre 0,5 et 3 g de gel par jour. Le rapport bénéfice/risque devra être évalué à intervalles réguliers (tous les 6 mois), pour adapter ou arrêter le traitement si nécessaire. L'Estreva® présente les mêmes effets indésirables et les mêmes contre-indications que les autres préparations estrogéniques.

Le Feminova Plus® (Merck) comprend des emplâtres pour utilisation transdermique séquentielle : dans la phase 1, l'emplâtre de 15 cm² contient 1,5 mg d'hémihydrate d'estradiol et assure la libération de 50 µg d'estradiol par 24 heures; dans la phase 2, l'emplâtre de 15 cm² contient 1,5 mg d'hémihydrate d'estradiol (assurant la libération de 50 µg d'estradiol par 24 heures) et 1,5 mg de lévonorgestrel (assurant

une libération de 10 µg de lévonorgestrel par 24 heures). Cette préparation est indiquée comme thérapeutique de substitution hormonale pour le traitement symptomatique du déficit en estrogènes chez les femmes en phase postclimatérique possédant encore leur utérus. Le traitement est continu (1 emplâtre par semaine) et consiste en l'application de deux emplâtres successives de la phase 1 puis deux emplâtres successives de la phase 2. A nouveau, les effets indésirables et les contre-indications sont ceux habituellement reconnus aux préparations oestro-progestatives. Il est intéressant de noter que le profil lipidique est favorablement influencé par le Femina Plus® avec une légère élévation du taux de HDL et une réduction des concentrations de LDL, de cholestérol total et des triglycérides. La signification clinique de ces modifications reste cependant inconnue.

Le Totelle Cycle® est une nouvelle association séquentielle oestroprogestative orale pour l'hormonothérapie substitutive de la postménopause dans le but d'améliorer la symptomatologie subjective et de prévenir la perte osseuse. Cette préparation contient de manière séquentielle 2 mg d'estradiol pendant 28 jours associés à un nouveau progestatif, la trimégestone, à la dose de 0,5 mg du 15^{ème} au 28^{ème} jour. L'originalité de cette association réside dans ce dernier composé. En effet, la trimégestone est un dérivé de la 19-nor progestérone dont le profil est proche de la progestérone naturelle mais beaucoup plus puissant que celle-ci. Elle est neutre sur le plan métabolique, sans effets androgéniques, glucocorticoïdes ou oestrogéniques. Cette particularité améliore la tolérance et la sécurité de cette préparation qui a fait récemment l'objet d'une présentation détaillée dans la rubrique "Le médicament du mois" (32).

La trimégestone, progestatif de Totelle Cycle®, présente des caractéristiques comparables à celles de l'acétate de nomégestrol (Luténnyl®, Merck), un autre progestatif dérivé de la 19-nor-progestérone. Administré du 5^{ème} au 24^{ème} jour à la dose habituelle de 5 mg par jour, le nomégestrol supprime le pic ovulatoire des gonadotrophines, diminue le taux d'oestrogènes circulants et empêche la sécrétion de progestérone. L'affinité de l'acétate de nomégestrol pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de la progestérone naturelle de telle sorte que ce nouveau progestagène peut compenser l'insuffisance en progestérone. Il est dépourvu d'activités androgéniques, anabolisantes, estrogéniques et cortico-surrénauliennes (33). La tolérance générale et digestive est bonne, sans effets parallèles indésirables hormo-

naux, vasculaires, hépatiques, hydro-électrolytiques ou métaboliques (sur le métabolisme des glucides et des lipides, notamment). L'acétate de nomégestrol est indiqué chez la femme avant la ménopause dans les troubles menstruels liés à une sécrétion progestérone insuffisante ou absente : anomalies du cycle (oligoménorrhée, polyménorrhée, spioménorrhée), hémorragies génitales fonctionnelles (métrrorragie, ménométrrorragie, ménorragie, incluant celles liées aux fibromes), manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles (dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques). La posologie usuelle est de un comprimé à 5 mg du 15^{ème} au 24^{ème} jour du cycle inclus. Chez la femme ménopausée non hysterectomisée ou en aménorrhée (après réalisation d'un bilan étiologique), il permet le rétablissement de cycles artificiels en association avec un oestrogène. Dans les schémas séquentiels, l'acétate de nomégestrol est prescrit à la dose de 5 mg par jour, 10 à 14 jours par cycle.

DOMAINE RHUMATOLOGIQUE

Nous avons déjà présenté les deux nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) : le rofecoxib (Vioxx®, Merck Sharp & Dohme, co 12,5 et 25 mg) (34) et le celecoxib (Celebrex®, Pharmacia, co 100 et 200 mg), tous deux indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose et dans celui de la polyarthrite rhumatoïde (35). Rappelons que leur efficacité est globalement comparable à celle des autres anti-inflammatoires, mais que leur profil de tolérance gastro-intestinale est nettement meilleur en raison de leur sélectivité pour la COX-2. Le rofecoxib a bénéficié récemment d'une nouvelle indication pour laquelle il est présenté sous une forme particulière, le Vioxxdolor® (Merck Sharp & Dohme, comprimés à 25 et 50 mg). Cette nouvelle présentation est indiquée pour le soulagement de la douleur aiguë, par exemple en période post-chirurgicale, et pour le traitement de la douleur due

à la dysménorrhée primaire, avec une durée d'administration habituelle de 2 à 5 jours (36).

Les bisphosphonates ont acquis une place de choix dans le traitement de l'ostéoporose, de la maladie de Paget et/ou de l'hypercalcémie maligne (37). Plusieurs molécules sont commercialisées en Belgique (tableau V). L'alendronate (Fosamax®, Merck Sharp & Dohme) est un bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique à la dose quotidienne de 10 mg (38). De plus, ce dosage est maintenant également remboursé pour les hommes atteints d'ostéoporose et les femmes ayant une ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Une nouvelle présentation est désormais disponible, le Fosamax® 70 mg hebdomadaire® (Merck Sharp & Dohme), qui présente les mêmes indications, contre-indications, précautions d'usage et effets indésirables que la forme originale dosée à 10 mg, à prendre une fois par jour (39). La prise un jour par semaine facilite l'administration du produit, tout en respectant les recommandations d'utilisation (médicament à prendre en dehors des repas pour améliorer la disponibilité et avec un grand verre d'eau pour éviter des irritations/ lésions œsophagiennes). La prise hebdomadaire est également susceptible d'améliorer l'observance thérapeutique par comparaison à la forme classique journalière. L'équivalence thérapeutique de Fosamax® 70 mg hebdomadaire et de l'alendronate 10 mg/jour sur les augmentations moyennes de la densité minérale osseuse a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée d'un an chez la femme post-ménopausée ayant une ostéoporose. Dans l'indication reconnue, il a par ailleurs été démontré que l'alendronate réduit significativement le risque de fractures vertébrales et de la hanche dans des études contrôlées de 3 à 4 ans (39). Ce médicament diminue de 63 % le risque de fracture de la hanche après 18 mois de traitement et réduit le risque de fractures vertébrales multiples déjà après 6 mois.

TABLEAU V. BISPHOSPHONATES COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE POUR LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE (a), DE LA MALADIE DE PAGET (b), DE L'HYPERCALCÉMIE MALIGNE (AVEC OU SANS MÉTASTASES OSSEUSES) (c) ET/OU DE LA DOULEUR FRACTURAIRE AIGUÈ OSTÉOLYTIQUE (d).

| Molécule | Nom | Firme | Présentations | Indications |
|------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------------|-------------|
| Alendronate | Fosamax® | Merck Sharp & Dohme | co 10 mg | a |
| | Fosamax hebdomadaire® | Merck Sharp & Dohme | co 70 mg | a |
| Clodronate | Bonefos® | UCB | co 400, 800 mg; amp 300 mg/5 ml | c |
| | Ostac® | Roche | co 400 mg | c, d |
| Etidronate | Didronel® | Procter & Gamble | co 200 mg | b |
| | Osteodidronel® | Procter & Gamble | co 400 mg | a |
| Pamidronate | Aredia® | Novartis | amp 15 mg/5 ml | b, c, d |
| Risédronate | Actonei® | Procter & Gamble | co 5 mg | a |
| Tiludronate | Skelid® | Sanofi-Synthelabo | co 200 mg | b |
| Ac. zolédronique | Zometa® | Novartis | solution pour perfusion | c |

Le risédronate (Actonel®, Procter & Gamble, comprimé à 5 mg) est un nouveau bisphosphonate (tableau V) (40). Il est indiqué : 1) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales et le risque de fractures de hanche; 2) dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose; et 3) dans le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes post-ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale (doses > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone). La dose quotidienne recommandée est de un comprimé à 5 mg par jour en continu. Il devrait incessamment remplacer l'étidronate (Didronel®, Osteodidronel®) (tableau V) qui s'avère moins efficace sur l'ostéoporose et doit être administré de façon discontinue pour éviter une ostéomalacie. Comme pour tous les bisphosphonates, le risédronate doit être pris à distance des repas, pour améliorer la biodisponibilité, et avec un grand verre d'eau tout en évitant la position couchée, pour permettre le passage rapide dans l'estomac et éviter un contact oesophagien prolongé susceptible d'induire un ulcère. Le risédronate réduit le risque de fracture vertébrale dès le 6^{ème} mois et il diminue de 30 % le risque de fracture du col du fémur à 3 ans (40).

L'acide zolédronique (Zometa®, Novartis) appartient également à la classe des bisphosphonates (tableau V). Il inhibe spécifiquement la résorption ostéoclastique osseuse et est indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (41). Le délai médian de normalisation de la calcémie a été de 4 jours dans les essais cliniques publiés et le délai médian avant la rechute définie par une réaugmentation de la calcémie > 2,9 mmol/l a été de 30 à 40 jours, soit environ le double de celui observé après 90 mg de pamidronate (Aredia®) (tableau V). L'acide zolédronique est présenté sous forme de poudre et de solvant pour solution de perfusion et la dose recommandée dans l'hypercalcémie est de 4 mg administrée en une perfusion intraveineuse unique de seulement 15 minutes. Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration du produit. Le médicament peut être administré sans ajustement de la posologie chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée (créatininémie > 4,5 mg/dl ou 400 mmol/l), mais n'est pas indiqué chez les patients avec insuffisance rénale sévère, faute de données. Les effets indésirables de l'acide zolédronique sont similaires à ceux rapportés avec les autres bisphosphonates. Ils consistent notam-

ment en syndrome grippal, avec fièvre, et douleurs osseuses.

Deux nouveaux médicaments sont disponibles pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'infliximab (Remicade®, Schering-Plough) et l'étanercept (Enbrel®, Wyeth). Ils agissent en bloquant le TNF-α, cytokine pro-inflammatoire, et représentent une avancée considérable en cas de résistance aux traitements de fond classiques. Déjà présentés succinctement dans les Actualités thérapeutiques 2001 (2), ils ont fait l'objet récemment d'une description détaillée dans la rubrique "Le médicament du mois" (42).

Signalons, enfin, une nouvelle forme à libération prolongée et contrôlée de tramadol (Dolzam Uno®, Zambon) assurant une couverture anti-douleur de 24 heures avec une prise unique par jour. Cette nouvelle formulation est présentée sous forme de comprimés à 150 mg, 200 mg et 300 mg. Elle complète les autres formes déjà disponibles du produit en capsules (50 mg), gouttes, suppositoires ou ampoules pour injection. Le tramadol est également commercialisé en Belgique sous les noms de Contramal® (Continental Pharma), dont il existe également un forme retard à 100, 150 et 200 mg, et de Tradonal® (Asta Medica) dont il existe une forme retard à 50, 100, 150 et 200 mg. Pour ces deux types de forme retard, il est recommandé d'administrer le médicament en deux prises par jour pour couvrir l'entièreté du nycthémère.

DOMAINE HÉMATO-ONCOLOGIQUE

Nous avons présenté en détail les deux dernières années différents nouveaux médicaments anticancéreux (1, 2). Certains sont indiqués dans le traitement du cancer colorectal avancé (méta-statique) : l'oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi-Synthelabo), l'irinotecan (Campto®, Aventis) et le raltitrexed (Tomudex®, AstraZeneca) (1) ainsi que la capécitabine (Xeloda®, Roche) et l'UFTR (Bristol-Myers Squibb), deux molécules agissant comme anti-métabolites du 5-fluorouracil (5-FU) (2). D'autres sont indiqués dans le traitement du cancer du sein : les inhibiteurs de l'aromatase comme l'anastrozole (Arimidex®, AstraZeneca), l'exémestane (Aromasin®, Pharmacia & Upjohn) et le létrazole (Femara®, Novartis) (1) ou des anticorps monoclonaux humanisés recombinants de classe IgG contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) (trastuzumab, Herceptin®, Roche) (2). Enfin, d'autres anticorps monoclonaux chimériques murins/humains (ac monoclonal CD 20), également obtenus par

génie génétique, sont indiqués pour le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie. Il va de soi que toutes ces molécules doivent seulement être prescrites par un médecin qualifié, expérimenté dans l'utilisation des médicaments anti-cancéreux.

L'imatinib (Glivec®, Novartis) illustre parfaitement le développement d'un médicament construit rationnellement pour inhiber une anomalie moléculaire rencontrée dans un cancer spécifique. C'est un inhibiteur de protéine-tyrosine kinase qui inhibe fortement la tyrosine kinase BCR-ABL au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo* (fig. 1) (43-45). L'imatinib inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positives. Le Glivec® a été récompensé par le prix Galien 2001 pour le génie de sa conception et pour les résultats cliniques extrêmement prometteurs qu'il a permis d'obtenir dès à présent. L'imatinib est indiqué dans le traitement de la LMC chromosome Philadelphie BCR-ABL positive en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée, ou encore en crise blastique. L'efficacité de l'imatinib a d'abord été basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales puis, plus récemment, des études cliniques contrôlées démontrant un bénéfice clinique et une prolongation de la survie ont été publiées (45). L'imatinib est présenté sous forme de gélules à 100 mg et la dose recommandée est de 400 mg (maximum 600 mg) par jour en phase chronique et de 600 mg (maximum 800 mg) par jour en phase accélérée ou en crise blastique. L'imatinib est métabolisé par le foie, via le cytochrome P450 3A4, de telle sorte que des interactions médicamenteuses peuvent être attendues (par exemple,

augmentation ou diminution de la concentration d'imatinib en cas de coadministration avec, respectivement, un inhibiteur ou un inducteur du CYP 3A4). Des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques, avec une fréquence plus élevée aux plus fortes doses et dans les stades plus agressifs de la maladie (phase accélérée ou crise blastique). Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment rapportés ont été des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), des problèmes musculaires (crampes, myalgies), ou des réactions cutanées (rash). Des oedèmes ont été fréquemment rapportés, corrigés par la réduction de la dose ou par l'administration d'un diurétique. Des altérations des tests hépatiques ont été également mentionnées, réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement. La survenue de résistance pourrait représenter une limitation à l'utilisation de ce médicament qui, indéniablement, ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques en oncologie (45).

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Actualités thérapeutiques 2000. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 852-861.
2. Scheen AJ.— Actualités thérapeutiques 2001. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 612-624.
3. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Le nébivolol (Nobiten®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 788-791.
4. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators.— Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction : the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*, 1999, **354**, 716-722.
5. Piérard L.— Effets du valsartan dans l'insuffisance cardiaque chronique : l'étude Val-HeFT. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 57-59.
6. Weekers L, Krzesinski J-M.— Rôle néphroprotecteur des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA) dans le diabète de type 2 : résultats des études IDNT et RENAAL. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 723-726.
7. Bartsch P.— Traitement de l'asthme et recommandations internationales. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 325-331.
8. Geha RS, Meltzer EO.— Desloratadine : a new, non-sedating, oral antihistamine. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **107**, 751-762.
9. Louis E.— Le médicament du mois. Le rabéprazole (Pariet®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 53-56.
10. Hovinga CA.— Levetiracetam : a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy*, 2001, **21**, 1375-1388.
11. Goren JL, Levin GM.— Quetiapine, an atypical antipsychotic. *Pharmacotherapy*, 1998, **18**, 1183-1194.
12. Weinstock M.— Selectivity of cholinesterase inhibition. Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 1999, **12**, 307-323.

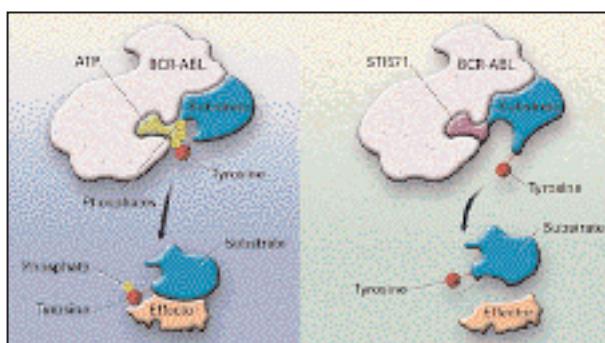


Fig. 1. Mode d'action probable de l'imatinib (Glivec®), un inhibiteur de tyrosine kinase BCR-ABL (repris de la référence 43).

13. Andrianne R.— Le médicament du mois. Le sildénafil (Viagra®). *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 58-61.
14. Wagner G, Wyllie MG (Eds).— Apomorphine SL : a new era in the management of erectile dysfunction. *Int J Impotence Res*, 2001, **13** (Suppl 3), S1-S51.
15. Blondeau JM, Hansen GT.— Moxifloxacin : a review of the microbiological, pharmacological, clinical and safety features. *Exp Opin Pharmacother*, 2001, **2**, 317-335.
16. Scheen AJ.— Le médicament du mois. La lévofoxacine (Tavanic®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 1015-1017.
17. Keating GM, Jarvis B.— Caspofungin. *Drugs*, 2001, **61**, 1121-1129.
18. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al.— Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, **283**, 2795-2801.
19. Lepage Ph.— Le médicament du mois. Le Meningitec®. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 124-125.
20. Nkoghe D, Léonard P, Nnegue S, et al.— Prise en charge des patients infectés par le VIH. Expérience du CHU de Liège. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 546-551.
21. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al.— ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42**, 3218-3224.
22. Kulbertus H, Scheen AJ.— L'étude clinique du mois. La "Heart Protection Study" MRC/BHF. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 613-616.
23. Teo KK, Burton JR.— Who should receive HMG CoA reductase inhibitors ? *Drugs*, 2002, **62**, 1707-1715.
24. EUROASPIRE II Study Group.— Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*, 2001, **22**, 554-572.
25. Scheen AJ.— De l'inapplicabilité de certaines recommandations thérapeutiques en pratique : l'exemple du remboursement des médicaments hypolipidémiant en Belgique. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 260-264.
26. Scheen AJ.— Le médicament du mois. La fluvastatine (Lescol®). *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 442-444.
27. Scheen AJ.— L'étude LIPS : Prévention par la fluvastatine des accidents cardiaques après angioplastie coronaire percutanée. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 479-484.
28. Wagstaff AJ, Goa KL.— Rosiglitazone. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2002, **62**, 1805-1837.
29. Scheen AJ.— Le médicament du mois. La rosiglitazone (Avandia®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 236-239.
30. Gillies PS, Dunn CJ.— Pioglitazone. *Drugs*, 2000, **60**, 333-343.
31. Gaspard U, Van den Brûle F, Pintiaux A, Foidart JM.— Balance bénéfice/risque du traitement oestroprogestatif postménopausique en péril dans l'étude Women's Health Initiative : attitude pratique du clinicien. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 556-562.
32. Gaspard U.— Le médicament du mois. Totelle Cycle® : nouvelle association séquentielle oestroprogestative pour l'hormonothérapie substitutive de la ménopause. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 408-412.
33. Sitruk-Ware R.— Progestogens in hormonal replacement therapy : new molecules, risks and benefits. *Menopause*, 2002, **9**, 6-15.
34. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Le rofécoxib (Vioxx®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 751-753.
35. Scheen AJ.— Le médicament du mois. Le célecoxib (Celebrex®). *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 53-55.
36. Reuben SS, Fingerot R, Krushell R, Maciolek H.— Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2002, **17**, 26-31.
37. Reginster JY— Les bisphosphonates. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 120-122.
38. Scheen AJ.— Le médicament du mois. L'alendronate (Fosamax®). *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 220-222.
39. Sharpe M, Noble S, Spencer CM.— Alendronate. An update of its use in osteoporosis. *Drugs*, 2001, **61**, 999-1039.
40. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al.— Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 333-340.
41. Berenson JR, Vescio R, Henick K, et al.— A phase I, open label, dose ranging trial of intravenous bolus zoledronic acid, a novel bisphosphonate, in cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer*, 2001, **91**, 144-154.
42. Kaiser MJ, Malaise MG.— Comment je traite ... une polyarthrite rhumatoïde. L'avènement d'une nouvelle ère thérapeutique : les anticorps anti-TNF-α. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 486-492.
43. Goldman JM, Melo JV.— Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia (Editorial). *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1084-1086.
44. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.— Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1031-1037.
45. Humbert-Baron S, Baron F, Pirson L, et al.— Traitement moléculaire du cancer : le ST1571, un inhibiteur des tyrosines kinases. *Med Hyg*, 2002, **60**, 1504-1508.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.