

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Février 2015
Volume 42
Numéro 2

Prévention primaire du cancer du sein

> **p. 10**

Traitement médicamenteux du *restless legs syndrome*

> **p. 13**

Informations récentes janvier 2015:
tapentadol, alemtuzumab,
siméprévir et sofosbuvir,
lévothyroxine (L-thyroxine®)

> **p. 16**

Pharmacovigilance: les médicaments, une cause possible de neuropathie périphérique

> **p. 17**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La place des médicaments dans la prévention primaire du cancer du sein semble plutôt réduite. Chez les femmes avec un risque fortement accru, la demande d'information est toutefois importante, et il est essentiel de pouvoir les informer correctement de l'utilité d'une prévention pharmacothérapeutique. C'est pourquoi le présent numéro des Folia approfondit ce sujet.

Le syndrome des jambes sans repos ou *restless legs syndrome* (RLS) peut parfois fortement entraver la qualité de vie, en particulier par son impact sur la qualité du sommeil. Malheureusement, il n'y a pas de réponse simple à la question de savoir comment prendre en charge ce problème. La prise en charge médicamenteuse a ses limites, vu que son effet n'est souvent pas beaucoup plus marqué que celui d'un placebo et qu'il n'existe que peu de données concernant son effet à long terme. Le présent numéro passe en revue les données dont on dispose actuellement.

Chez les patients atteints de neuropathie, il est important d'envisager les médicaments comme une cause possible. La liste de ces médicaments est assez longue et comporte pas mal de médicaments utilisés en oncologie, mais on ne connaît pas toujours la fréquence avec laquelle ces médicaments provoquent des neuropathies. Le fait d'arrêter ou de diminuer à temps la dose de ces médicaments peut limiter les neuropathies. Il est donc important que tant le patient que le médecin soient vigilants à cet effet indésirable lié à certains médicaments.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)

administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; 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)

COMITÉ DE RÉDACTION

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 (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farma-
cotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé (AFMPS)

Éditeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

PREVENTION PRIMAIRE DU CANCER DU SEIN

Dans le cadre de la prévention primaire du cancer du sein, il convient avant tout de dépister les femmes à haut risque et de suivre celles-ci de manière adéquate. Chez les femmes avec un risque fortement accru, p.ex. en cas de prédisposition génétique, une intervention prophylactique peut être envisagée. En ce qui concerne l'hormonothérapie préventive, un effet favorable a été observé avec les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes tamoxifène et raloxifène, ainsi que récemment avec les inhibiteurs de l'aromatase exemestane et anastrozole. Le bénéfice en chiffres absolus dans les études cliniques est toutefois limité. On ne dispose pas d'études comparatives entre toutes les options médicamenteuses. L'hormonothérapie préventive est moins efficace que la mastectomie et expose en outre à des effets indésirables parfois sévères ainsi qu'à des problèmes d'observance du traitement; elle peut toutefois être envisagée chez les femmes avec un risque fortement accru de cancer du sein qui souhaitent éviter ou retarder une intervention chirurgicale.

Dans le cadre de la prévention primaire du cancer du sein, il convient avant tout de dépister les femmes qui sont exposées à un risque accru de cancer du sein. Chez les femmes avec un risque fortement accru, p.ex. en cas de prédisposition génétique, une intervention prophylactique peut être envisagée.

Facteurs de risque du cancer du sein

Le risque de cancer du sein est multifactoriel et dépend entre autres de facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux. Sur base de l'anamnèse familiale, on distingue trois niveaux de risque de cancer du sein: risque moyen, risque accru et risque fortement accru. Pour les critères des différents groupes, nous renvoyons au rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) sur le dépistage du cancer du sein¹.

Des tests génétiques sont à envisager en cas de risque fortement accru, c.-à-d. en

cas de cancer mammaire ou ovarien chez plusieurs personnes apparentées au 1^{er} ou au 2^e degré, ou en présence dans les antécédents familiaux de l'un des cas suivants: cancer du sein survenant à un jeune âge (< 45 ans), cancer du sein triple négatif (c.-à-d. sans récepteurs aux estrogènes, à la progestérone et sans surexpression de la protéine HER-2), cancer du sein chez un homme, ou cancer du sein bilatéral. Dans ces cas, il convient de rechercher des mutations des principaux gènes pouvant être impliqués dans le cancer du sein (BRCA1, BRCA2, et CHEK2, mais d'autres mutations sont possibles).

Des facteurs environnementaux et hormonaux tels que les antécédents personnels de lésions précancéreuses ou de radiothérapie supradiaphragmatique (p.ex. pour un lymphome hodgkinien), l'obésité, la densité du tissu mammaire, une consommation alcoolique importante, le traitement hormonal de substitution, la contraception

1 https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_172B_depistage_du_cancer.pdf

hormonale, la première grossesse à un âge tardif et la ménopause tardive peuvent également augmenter le risque de cancer du sein. Ces facteurs de risque sont pris en compte dans les modèles d'évaluation du risque individuel de cancer du sein (p.ex. le modèle de Gail).

Traitement prophylactique

L'ablation chirurgicale préventive des seins (syn. mastectomie) réduit de manière considérable (90-95%) le risque de cancer du sein, mais une telle intervention chirurgicale est cependant difficilement acceptable pour beaucoup de femmes. Une salpingo-ovariectomie bilatérale peut dans certains cas être une alternative, notamment chez les femmes jeunes, et permet de réduire le risque de cancer du sein d'environ 50%. L'hormonothérapie fait également partie des options thérapeutiques préventives.² La prévention primaire du cancer du sein n'est cependant pas reprise comme indication dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ni des inhibiteurs de l'aromatase.

Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes

Des études ont montré qu'un traitement pendant 5 ans par le tamoxifène ou le raloxifène chez des femmes avec un risque accru de cancer du sein diminue de manière statistiquement significative le risque de cancer du sein *in situ* et de cancer du sein invasif avec des récepteurs aux œstrogènes. Le bénéfice en chiffres absolus est toutefois

limité, et ces médicaments présentent en outre des effets indésirables parfois graves (telles des complications thromboemboliques, et un risque accru de carcinome de l'endomètre avec le tamoxifène) [voir Folia d'octobre 2006].

Il ressort d'une méta-analyse récente³ qu'un traitement de 5 ans par le tamoxifène ou le raloxifène diminue l'incidence du cancer du sein d'environ 38% et que ce bénéfice se maintient au moins 5 ans après l'arrêt du traitement. Le nombre de femmes à traiter pendant 5 ans pour éviter 1 cas de cancer du sein invasif avec des récepteurs hormonaux après 10 ans était de 53 (*number needed to treat* ou NNT = 53). Aucun effet sur la mortalité totale ni sur la mortalité liée au cancer du sein n'a cependant été démontré durant cette période de 10 ans. Dans une étude comparative, le tamoxifène est apparu un peu plus efficace que le raloxifène mais le tamoxifène était associé à un risque accru de carcinome de l'endomètre et de cataracte. Le tamoxifène est le seul médicament évalué et utilisé tant chez les femmes ménopausées que chez les femmes préménopausées; le raloxifène est utilisé uniquement chez les femmes ménopausées.

Inhibiteurs de l'aromatase

Deux études randomisées contrôlées par placebo ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'exémestane et de l'anastrozole en prévention primaire du cancer du sein chez des femmes avec un risque accru. Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont indiqués que chez les femmes ménopausées.

2 *BMJ* 2014;348:g2756 (doi:10.1136/bmj.g2756)

3 *Lancet* 2013;381:1827-34 (doi:10.1016/S0140-6736(13)60140-3)

- Dans l'étude MAP 3⁴ (durée moyenne de 3 ans), un traitement préventif par l'exémestane (25 mg p.j.) a entraîné une diminution statistiquement significative de plus de 50 % de l'incidence des cancers du sein par rapport au placebo. Le nombre de femmes à traiter pour éviter 1 cas de cancer du sein invasif avec des récepteurs hormonaux après 3 ans était de 94 (NNT = 94). Chez les femmes ayant pris l'exémestane pendant 5 ans, le NNT était de 26 après 5 ans.
- Dans l'étude IBIS-II⁵ (durée moyenne de 5 ans), un traitement préventif par l'anastrozole (1 mg p.j.) a entraîné une diminution statistiquement significative de plus de 50% de l'incidence des cancers du sein par rapport au placebo. Le nombre de femmes à traiter pendant 5 ans pour éviter 1 cas de cancer du sein après 7 ans de suivi était de 36 (NNT = 36).

Dans ces études, les femmes sous inhibiteur de l'aromatase présentaient plus de troubles vasomoteurs et de douleurs musculosquelettiques, mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables sévères (entre autres des accidents cardio-vasculaires).

Conclusion

L'efficacité tant des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes que des inhibiteurs de l'aromatase a été démontrée dans des études cliniques en prévention primaire du cancer du sein. Le bénéfice en chiffres absolus de ces traitements est toutefois limité, et il convient de tenir compte de leurs effets indésirables parfois graves et des problèmes éventuels d'observance du traitement. Vu l'absence d'études comparatives entre les différents inhibiteurs de l'aromatase, et entre ceux-ci et le tamoxifène ou le raloxifène, il est difficile de tirer des conclusions en terme d'innocuité et d'efficacité relative. Avec le tamoxifène, l'effet semble persister au moins 5 ans après l'arrêt du traitement, et pour connaître la durée de l'effet d'un traitement par un inhibiteur de l'aromatase, des études de longue durée s'avèrent nécessaires.

A l'heure actuelle, l'hormonothérapie n'est pas recommandée en routine en prévention primaire du cancer du sein, mais elle peut toutefois être envisagée chez les femmes avec un risque fortement accru de cancer du sein qui souhaitent éviter ou retarder un traitement préventif chirurgical.

Une application du Répertoire Commenté des Médicaments pour smartphone et tablette (compatible avec les systèmes androïde et IOS) peut désormais être téléchargée gratuitement. Voir le communiqué à ce sujet dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web.

4 *N Engl J Med* 2011;364:2381-91 (doi:10.1056/NEJMoa1103507)

5 *Lancet* 2014;383:1041-48 (doi:10.1016/S0140-6736(13)62292-8)

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DU *RESTLESS LEGS SYNDROME*

La prise en charge du *restless legs syndrome* (RLS) ou syndrome des jambes sans repos consiste en premier lieu en des mesures non médicamenteuses, et à détecter et traiter une carence en fer. En cas d'effet insuffisant, un traitement médicamenteux peut être envisagé. Ce dernier est en principe réservé aux patients présentant des symptômes fréquents et assez sévères à sévères du RLS. Les médicaments avec lesquels l'efficacité est la mieux documentée sont les agonistes dopaminergiques *pramipexole*, *ropinirole* et *rotigotine*, et les antiépileptiques *gabapentine* et *prégabaline*. La réponse au placebo en cas de RLS est importante, et on dispose de peu de données à long terme concernant les médicaments. Des données supplémentaires s'avèrent nécessaires en ce qui concerne le problème du « phénomène d'augmentation » (aggravation de la maladie), qui a été décrit après un traitement prolongé par la dopamine ou des agonistes dopaminergiques, et récemment aussi, bien que beaucoup moins fréquemment, avec la *prégabaline*. Un traitement intermittent (à la demande) est parfois recommandé à la place d'un traitement quotidien, mais ceci n'est pas étayé. Chez les patients présentant des symptômes légers à modérés, le rapport bénéfice/risque du traitement médicamenteux n'est pas clair. Chez les femmes enceintes présentant un RLS, il faut souligner que les symptômes disparaissent généralement spontanément dans les semaines qui suivent l'accouchement.

Le *restless legs syndrome* (RLS) ou syndrome des jambes sans repos (également appelé la maladie de Willis-Ekbom) se caractérise par des sensations désagréables dans les jambes (paresthésies ou dysesthésies), avec un besoin irrésistible de les bouger; les symptômes sont temporairement soulagés par le mouvement, sont plus importants au repos et apparaissent surtout en soirée et pendant la nuit. En cas de symptômes sévères, cette maladie peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie, entre autres en détériorant la qualité du sommeil. La cause du RLS n'est pas connue, mais la maladie semble se manifester plus fréquemment en cas de carence en fer, pendant la grossesse (en particulier au cours du 3^e trimestre) et en cas

d'insuffisance rénale. Dans environ la moitié des cas, il y a des antécédents familiaux.

Le traitement du RLS a été abordé dans les *Folia* de décembre 2004. Le présent article propose une mise à jour, reposant principalement sur une méta-analyse récente dans le *Jama Internal Medicine*¹ (avec une discussion dans le *Geneesmiddelenbulletin*²) et sur de récentes *Cochrane Reviews*^{3,4,5}.

La prise en charge du RLS consiste en premier lieu à proposer des mesures non médicamenteuses et à traiter une éventuelle carence en fer.

- Des mesures non médicamenteuses consistant par exemple à éviter les facteurs déclenchants (café p.ex.), arrêter de fumer, observer une bonne hygiène du sommeil

1 *JAMA Intern Med* 2013;173:496-505 (doi:10.1001/jamainternmed.2013.3733)

2 *Geneesmiddelenbulletin* 2013;47:95-6 (via <http://gebu.artsennet.nl/Archief/Tijdschriftartikel/Medicamenteuze-behandeling-van-het-rustelozebenenensyndroom.htm>)

3 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD005504. DOI: 10.1002/14651858.CD005504.pub2.

4 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD007834. DOI: 10.1002/14651858.CD007834.pub2.

5 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD006009.pub2.

et pratiquer une activité physique suffisante peuvent soulager les symptômes, mais cela est peu documenté. Les symptômes peuvent également être soulagés en diminuant la dose ou en arrêtant les médicaments susceptibles d'aggraver les symptômes (en particulier les antidépresseurs et les antipsychotiques)⁶.

- Certaines études ont constaté un effet positif de suppléments en fer sur les symptômes du RLS, mais dans l'ensemble, les preuves concernant l'utilité d'un apport en fer sont faibles, même chez les patients ayant une carence martiale avérée. Il est néanmoins utile, chez les patients présentant une carence en fer [taux de ferritine < 40 µg/l, en dehors d'un processus infectieux (avec des valeurs normales de CRP)], d'instaurer dans un premier temps un traitement à base de fer.

Traitement médicamenteux

- Plusieurs médicaments sont proposés dans le traitement du RLS, mais seuls quelques-uns sont étayés par des preuves d'efficacité. En principe, le traitement médicamenteux est réservé aux patients présentant des symptômes fréquents (plusieurs fois par semaine) et assez sévères à sévères⁷. Chez les patients présentant des symptômes légers à modérés, le rapport bénéfice/risque du traitement médicamenteux n'est pas clair, en raison du manque d'études dans cette population, et des effets indésirables potentiels. On recommande parfois un traitement intermittent, c.-à-d. à la demande, au lieu d'un traitement quotidien, mais ceci n'est pas étayé.

- Les médicaments les mieux documentés en termes d'efficacité sont les agonistes dopaminergiques *pramipexole*, *ropinirole* et *rotigotine*, ainsi que les antiépileptiques *gabapentine* et *prégabaline*. Il s'agit d'études d'une durée de 12 à 24 semaines tout au plus, menées chez des patients présentant des symptômes persistants (2 à 17 ans) et assez sévères à sévères du RLS (dans les études, le score moyen sur le *IRLS rating scale* se situait entre 24 et 25). Le critère d'évaluation primaire dans les études était une "amélioration cliniquement significative", définie par une diminution du score RLS d'au moins 50%.

- Le traitement par le pramipexole, le ropinirole ou la rotigotine était plus fréquemment associé à une amélioration cliniquement significative des symptômes que le placebo: 61% contre 41 % des patients (*Number Needed to Treat* ou NNT de 5). Un effet positif a également été observé sur la qualité du sommeil et la qualité de vie. Les effets indésirables observés dans les études consistaient principalement en des nausées, des vomissements et de la somnolence, et avec les dispositifs transdermiques à base de rotigotine, des réactions cutanées au site d'application ont également été rapportées. Dans les études, environ 20% des patients ont arrêté prématurément le traitement. Pour le pramipexole, le ropinirole et la rotigotine⁸, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionne comme indication "syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère" (situation au 01/01/15). Le traitement doit être débuté par une faible dose, qui peut être ensuite

6 *La Revue Prescrire* 2010;30:270-2

7 La sévérité des symptômes du RLS peut être évaluée grâce au *IRLS rating scale*, un questionnaire validé évaluant les symptômes (scores de 0 à 40); les symptômes sont considérés comme sévères en cas de score > 20 [voir entre autres <http://www.thoracic.org/assemblies/srn/questionnaires/irls.php>].

8 Les formes de rotigotine à 1 mg et 3 mg (Neupro®), enregistrées pour le traitement du RLS, ne sont pas commercialisées en Belgique (situation au 01/01/15).

augmentée progressivement. La dose de ropinirole et de pramipexole doit être prise le soir au coucher. Il est recommandé d'évaluer le traitement après 3 mois.

- Le traitement par la gabapentine ou la prégabaline était associé plus fréquemment à une amélioration cliniquement significative des symptômes que le placebo: 61% contre 37 % des patients (NNT de 4). L'effet de ces médicaments sur la qualité du sommeil et la qualité de vie n'est pas connu. Les effets indésirables observés dans les études consistaient surtout en de la somnolence et des vertiges. Le RLS ne figure pas parmi les indications des RCP de ces médicaments (situation au 01/01/15).

- Avec la *lévodopa*, un effet favorable sur les symptômes du RLS a été observé dans des études de courte durée (1 à 8 semaines), mais les effets d'un traitement à long terme n'ont pas été suffisamment étudiés. Le RLS ne figure pas parmi les indications du RCP (situation au 01/01/2015).

- D'autres médicaments sont parfois utilisés mais leur efficacité n'est pas étayée (*carbamazépine*, *donazépam*, *quinine*), ou leur rapport bénéfice/risque est négatif (*clonidine*, certains *analgésiques morphiniques*; les analgésiques morphiniques sont associés entre autres à un risque d'accoutumance et de dépendance). Le RLS ne figure pas parmi les indications du RCP de ces médicaments (situation au 01/01/15).

Le RLS en période de grossesse

Chez les femmes enceintes présentant un RLS, il convient de souligner le caractère bénin du RLS et le pronostic favorable; les symptômes... disparaissent en général spontanément dans les 4 semaines suivant l'accouchement. En cas de carence en fer, celle-ci doit être corrigée. Un

traitement par d'autres médicaments n'est pas à recommander en période de grossesse: l'expérience avec les médicaments proposés en cas de RLS chez les femmes enceintes est très limitée voire inexistante, et les avantages éventuels ne contrebalancent pas, dans cette indication, les effets néfastes potentiels pour l'enfant à naître.

Problème du « phénomène d'augmentation »

En cas d'utilisation pendant un an ou plus de la *lévodopa*, et dans une moindre mesure, des agonistes de la dopamine, une aggravation de la maladie (« phénomène d'augmentation ») a été décrite. Ce phénomène se caractérise par l'apparition de symptômes plus précocement dans la journée, l'étendue des symptômes au torse et aux bras, l'apparition plus rapide de symptômes au repos, et une diminution de la durée d'action du médicament. Dans une étude randomisée récente, en double aveugle, ayant comparé le pramipexole (0,25 ou 0,5 mg p.j.) et la prégabaline (300 mg p.j.)⁹, l'incidence du phénomène d'augmentation après 1 an de traitement était de :

- 6,6 % avec le pramipexole à 0,25 mg p.j., et 9 % avec le pramipexole à 0,5 mg p.j.;
- 1,7 % avec la prégabaline.

Bien que ce phénomène soit nettement moins fréquent avec la prégabaline qu'avec le pramipexole, ces résultats montrent clairement que les médicaments agissant sur le système dopaminergique ne sont pas les seuls en cause dans le phénomène d'augmentation. Des études supplémentaires, avec une durée d'au moins un an, s'imposent donc. De telles études sont également nécessaires pour mieux définir les effets indésirables à long terme; un plus grand nombre de pensées suicidaires a p.ex. été observé avec la prégabaline qu'avec le pramipexole.

⁹ *New Engl J Med* 2014;307:621-31 (doi:10.1056/NEJMoa1303646), avec un éditorial 667-8 (doi:10.1056/NEJMe1313155)

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

- **Le tapentadol (Palexia® , Yantil®▼**; chapitre 8.3.1.) est un analgésique morphinique puissant. Il s'agit d'un agoniste pur au niveau des récepteurs aux morphiniques, qui a également des effets noradrénergiques. Le tapentadol est indiqué pour le traitement de la douleur aiguë modérément sévère à sévère. Dans des études de courte durée, l'efficacité du tapentadol en cas de douleur postopératoire était comparable à celle d'autres analgésiques morphiniques tels que l'oxycodone ou la morphine¹. Le tapentadol est contre-indiqué chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. En raison d'un risque accru de convulsions, la prudence est de rigueur en cas de prise concomitante de médicaments abaissant le seuil convulsif (voir Intro. 6.2.8. dans le Répertoire). Vu les données comparatives limitées avec d'autres analgésiques (dont les analgésiques non morphiniques qui constituent souvent la première étape dans la prise en charge de la douleur aiguë) et l'expérience limitée avec le médicament, on ne connaît actuellement pas bien la place exacte du tapentadol.

- **L'alemtuzumab (Lemtrada®▼**, chapitre 12.3.2.2.), un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes, est un immunosuppresseur indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions (SEP) active. L'alemtuzumab était auparavant disponible sous le nom de

spécialité Mabcampath® pour le traitement de certaines formes de leucémie, mais il a été retiré du marché en octobre 2012 par la firme. Dans les études réalisées chez des patients atteints de SEP avec alternance de poussées et de rémissions, l'alemtuzumab était plus efficace que l'interféron β -1a en ce qui concerne la réduction du taux annuel de poussées et de progression de l'handicap, mais les études n'étaient pas réalisées en double-aveugle et sont de ce fait difficiles à évaluer. L'alemtuzumab peut causer des effets indésirables graves, surtout des réactions liées à la perfusion, des affections auto-immunes (surtout des troubles thyroïdiens, une néphropathie, un purpura thrombopénique immun) et des infections opportunistes (entre autres herpès/varicelle, tuberculose). Le rapport bénéfice/risque de l'alemtuzumab dans la sclérose en plaques n'est pas clair, mais l'alemtuzumab n'est certainement pas un médicament de premier choix [en ce qui concerne la sclérose en plaques, voir Folia de mars 2009, mars 2012 (fingolimod) et décembre 2014 (tériflunomide)].²

- Le **siméprévir (Olysio®)** et le **sofosbuvir (Sovaldi®)**, deux médicaments disponibles depuis août 2014 pour le traitement de l'hépatite C chronique [voir Folia de septembre 2014], sont remboursés en milieu hospitalier sous certaines conditions depuis le 1^{er} janvier 2015.

- Depuis le 1^{er} janvier 2015, la formulation des comprimés de **L-Thyroxine®** (Takeda)

1 Australian Prescriber 2013; 36:1; La Revue Prescrire 2014;34:91-5; Pharma Selecta 2011;27:48-51; Drug and Therapeutics Bulletin 2012;50:30-33

2 La Revue Prescrire 2014;34:897-1 tot 897-6 ; www.ema.europa.eu > Find Medicine > mot-clé : alemtuzumab

à base de **lévothyroxine** est modifiée, ce qui peut occasionner une augmentation de la concentration plasmatique de lévothyroxine. Étant donné que la lévothyroxine est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite, il est recommandé de contrôler le taux de TSH après le passage à la nouvelle

formulation et d'informer le patient des signes de surdosage: palpitations, nervosité, insomnie, transpiration excessive, vue trouble, perte de poids associée à un bon appétit, diarrhée et troubles des menstruations [pour plus de détails, voir communiqué du 18/12/14 dans la rubrique «Bon à savoir» sur notre site Web].

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

LES MÉDICAMENTS, UNE CAUSE POSSIBLE DE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Les neuropathies périphériques peuvent concerner les nerfs sensoriels, moteurs ou autonomes. Une atteinte des nerfs sensoriels entraîne des troubles de la sensibilité parfois invalidants: sensation de fourmillement ou de picotement, démangeaisons, engourdissement; les troubles de la sensibilité sont généralement symétriques et localisés au niveau des pieds, et ils constituent souvent les premiers symptômes d'une neuropathie périphérique. En cas d'atteinte de nerfs moteurs, une faiblesse musculaire apparaît avec, dans des cas graves, une impossibilité de se lever ou de tenir quelque chose. En cas d'atteinte du système nerveux autonome, des symptômes tels une hypotension orthostatique, une hypothermie, une atonie vésicale ou intestinale peuvent survenir. Les causes de neuropathie sont nombreuses: le diabète et l'alcoolisme sont souvent en cause chez nous, ainsi que des affections thyroïdiennes, rénales ou auto-immunes. La prise de médicaments doit cependant aussi être envisagée comme une cause possible de neuropathie périphérique. Les médicaments anticancéreux font partie des médicaments les plus fréquemment responsables

de neuropathie périphérique.

La liste ci-dessous reprend les médicaments pour lesquels des neuropathies périphériques sont bien documentées. L'incidence précise est souvent inconnue et est difficile à établir, du fait que les données proviennent principalement de notifications spontanées; lorsqu'on dispose d'une estimation de l'incidence, celle-ci est mentionnée¹.

- **Anticancéreux.**

- *Thalidomide, lénalidomide et pomalidomide*: surtout des neuropathies sensitives, très fréquent (surtout avec la thalidomide: 70 à 80%), parfois avec des lésions irréversibles.
- *Bortézomib*: surtout des neuropathies sensitives, souvent réversibles, incidence d'environ 40%.
- *Sels de platine*: surtout des neuropathies sensitives, avec parfois des difficultés respiratoires et des troubles de la déglutition, plus fréquent avec l'oxaliplatine (neuropathie aiguë après perfusion chez environ 90% des patients; neuropathie chronique chez 10 à 20% des patients) et le cisplatine, souvent réversible (lentement).

1 *La Revue Prescrire* 2013;33:269-75; *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:39-45; *CA Cancer J Clin* 2013;63:419-37 (doi:10.1002/caac.21204)

- *Taxanes*: surtout des neuropathies sensitives, le plus souvent réversibles.
- *Vinca-alkaloïdes*: surtout des neuropathies sensori-motrices le plus souvent réversibles, plus fréquent avec la vincristine (35 à 45%).
- *Autres*: fludarabine, nélarabine, cytarabine, bévacizumab, chlorambucil, étoposide, hydroxycarbamide, pémétréxed, témozolomide.

- **Autres classes médicamenteuses**

- *Antibactériens*: nitrofurantoïne (surtout après un traitement prolongé et en cas d'insuffisance rénale, parfois irréversible), isoniazide, linézolide (surtout en cas de traitement de longue durée), éthambutol.
- *Antiparasitaires*: métronidazole, pentamidine, méfloquine.
- *Antifongiques*: itraconazole, griséofulvine.
- *Antiviraux*: didanosine (\pm 9%), stavudine (\pm 20%), saquinavir (\pm 4%), étravirine (\pm 2%), ribavirine, ritonavir (\pm 25%).
- *Médicaments cardio-vasculaires*: statines, fibrates, flécaïnide, amiodarone (surtout en cas de traitement de longue durée), disopyramide, captopril.
- *Médicaments utilisés en rhumatologie*: léflunomide, hydroxychloroquine, inhibiteurs du TNF, colchicine, allopurinol (rare), bisphosphonates.
- *Médicaments du système nerveux central*: phénytoïne (en cas de dose très élevée et en association à d'autres antiépileptiques), amitriptyline, phénelzine, disulfiram (lentement réversible).
- *Immunomodulateurs*: tacrolimus (fréquent), ciclosporine (rare), (peg)interféron α .

- **Autres**: AINS (seule une neuropathie optique a été décrite), déferoxamine, metformine), méسالazine, miglustat (20 à 35%).

Quelques commentaires

- Lorsqu'une neuropathie périphérique est constatée, on arrêtera si possible la prise des médicaments susceptibles de les provoquer. Le risque de neuropathie périphérique est généralement dose-dépendant. Une vitesse de perfusion intraveineuse élevée, une dose cumulative élevée et un traitement prolongé augmentent souvent le risque.
- On évitera dans la mesure du possible l'association de plusieurs médicaments pouvant provoquer une neuropathie périphérique. On sera également prudent en présence d'autres facteurs de risque tels que le diabète ou la consommation chronique d'alcool.
- L'information du patient est importante afin de lui permettre d'identifier les premiers symptômes d'une neuropathie périphérique (p.ex. picotements, crampes, perte de sensibilité, perte de force) et d'envisager l'arrêt du traitement en cause ou la diminution de la dose.
- On ne dispose actuellement d'aucun traitement ayant un effet protecteur établi à l'encontre des neuropathies périphériques. Pour certains médicaments, un traitement préventif par la vitamine B6 (pour l'isoniazide et la phénelzine) ou par la vitamine B12 (pour la metformine) est parfois instauré pour limiter le risque de neuropathie périphérique.
- Un grand nombre de médicaments pouvant être à l'origine d'une neuropathie périphérique, peuvent aussi provoquer une neuropathie optique, qui est une neuropathie centrale; cela entraîne généralement une atteinte bilatérale du nerf optique et une diminution de l'acuité visuelle.

