

*A la mémoire du Professeur Henri Van Cauwenberge,  
Fondateur des Actualités Thérapeutiques,  
le Maître qui a suscité mon intérêt pour  
la pharmacologie clinique et la thérapeutique.*

**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. L'efficacité et la sécurité de ces nouvelles molécules ont été évaluées dans des essais cliniques contrôlés en accord avec les exigences de la médecine factuelle. La plupart de ces nouvelles thérapies font actuellement l'objet d'importantes investigations complémentaires pour démontrer leur effet à plus long terme, sur des cohortes importantes de patients et en utilisant des critères de jugement fort.

**NEW ADVANCES IN DRUG THERAPY IN 2003-2004**  
**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. Both the efficacy and safety of these new drugs have been evaluated in randomised controlled trials according to the evidence-based-medicine criteria. Most of them are currently studied in order to further demonstrate their potential benefit on a long-term basis, in large cohort of patients and using hard clinical endpoints.

**KEYWORDS :** Evidence-based medicine - Internal medicine - New drugs - Pharmacotherapy - Randomised clinical trials

Comme il est de tradition (1), nous présentons, dans cette revue annuelle consacrée aux actualités thérapeutiques, les nouvelles molécules originales disponibles depuis peu sur le marché en Belgique, dans différents domaines touchant, de près ou de loin, à la médecine interne. Les nouveaux médicaments concernant la pédiatrie, la gynécologie et la cancérologie ne seront pas discutés dans cet article. Nous centrerons surtout notre attention sur les médicaments concernant des pathologies fréquemment rencontrées, notamment en médecine générale. Le cas échéant, nous mentionnerons également certaines nouvelles présentations ou indications de médicaments déjà commercialisés.

## 1) DOMAINE CARDIO-VASCULAIRE

L'hypertension artérielle continue à présenter un intérêt important pour l'industrie pharmaceutique compte tenu de la forte prévalence de la maladie, de la complexité de sa physiopathologie permettant plusieurs sites d'action spécifique et des difficultés d'obtenir les valeurs cibles chez la plupart des patients (2). Rappelons qu'il est généralement admis qu'un tiers seulement des patients hypertendus sont diagnostiqués, que parmi ceux-ci un tiers seulement sont

traités et, enfin, que parmi ces derniers un tiers atteignent les valeurs cibles. Plusieurs classes médicamenteuses peuvent être utilisées en monothérapie, mais il est souvent nécessaire de devoir recourir à des associations thérapeutiques pour obtenir l'effet hypotenseur escompté et atteindre les valeurs cibles, en particulier pour la pression systolique. Classiquement, une approche incrémentale pas à pas était recommandée dans laquelle on ne passait à une association de deux médicaments que lorsque le premier médicament, à dose optimale, s'avérait insuffisant. Cependant, il est maintenant admis qu'une bithérapie d'emblée, associant deux médicaments à faibles doses, peut être considérée comme une alternative à une monothérapie, dans le but d'accroître l'efficacité par l'effet synergique des deux molécules utilisées et d'améliorer la tolérance par la réduction des posologies de chaque composant (2). Pratiquement toutes les combinaisons fixes sur le marché comportent un diurétique auquel est associé tantôt un bêta-bloquant, tantôt un inhibiteur du système rénine-angiotensine.

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone occupe une place de premier choix en pathologie cardio-vasculaire. Ce système en cascade peut être inhibé à plusieurs niveaux successifs par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), par des antagonistes spécifiques des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ("sartans") et par des antagonistes de l'aldostérone (spironolactones). Outre

(1) Exposés de clôture des Journées d'Enseignement postuniversitaire de la Faculté de Médecine, présentés le 17 mai 2003 et le 16 mai 2004.

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

TABLEAU I : ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE, SEULS OU EN ASSOCIATION AVEC DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE (HCT) À FAIBLE DOSAGE 12,5 MG.

Molécules	Nom	Firme	Présentations
<i>1) Monothérapie</i>			
Candésartan	Atacand®	AstraZeneca	co 8 et 16 mg
Eprosartan	Teveten®	Solvay	co 600 mg
Irbésartan	Aprovel®	Sanofi-Synthelabo & BMS	co 75, 150 et 300 mg
Losartan	Cozaar®	Merck Sharp & Dohme	co 50 et 100 mg
	Loortan®	Therabel	co 50 et 100 mg
Olmesartan	Belsar®	Menarini	co 10, 20 et 40 mg
	Olmotec®	Sankyo	co 10, 20 et 40 mg
Telmisartan	Micardis®	Boehringer Ingelheim	co 20, 40 et 80 mg
	Kinzamono®	Bayer	co 20, 40 et 80 mg
Valsartan	Diovan®	Novartis	co 80 et 160 mg
<i>2) Combinaison avec hydrochlorothiazide (HCT)</i>			
Candésartan	Atacand Plus®	AstraZeneca	co 16 mg + HCT 12,5 mg
Irbésartan	Co-Aprovel®	Sanofi-Synthelabo & BMS	co 150 et 300 mg + HCT 12,5 mg
Losartan	Cozaar Plus®	Merck Sharp & Dohme	co 50 et 100 mg + HCT 12,5 mg
	Loortan Plus®	Therabel	co 50 et 100 mg + HCT 12,5 mg
Telmisartan	Micardis Plus®	Boehringer Ingelheim	co 80 mg + HCT 12,5 mg
	Kinzalkomb®	Bayer	co 80 mg + HCT 12,5 mg
Valsartan	Co-Diovan®	Novartis	co 80 mg + HCT 12,5 mg

dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'inhibition du système rénine-angiotensine a démontré son intérêt dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, du post-infarctus (action bénéfique sur le remodelage du myocarde) et de la néphropathie diabétique (réduction de la microalbuminurie, de la protéinurie et de la diminution de la filtration glomérulaire). Par ailleurs, des sous-analyses de plusieurs grandes études de prévention cardio-vasculaire ont montré que la prescription d'un IEC ou d'un sartan chez un sujet hypertendu permet de réduire l'incidence ultérieure de diabète de type 2 de l'ordre de 25 % (3). Cet effet intéressant est en cours de confirmation dans plusieurs grandes études prospectives utilisant l'incidence de diabète de type 2 comme critère d'évaluation principal (études DREAM, NAVIGATOR, ONTARGET-TRANSCEND).

Le perindopril (Coversyl®, Servier) a démontré récemment son utilité, à la dose de 8 mg/jour, à réduire les accidents cardio-vasculaires chez des patients présentant une coronaropathie stable; les résultats de l'étude EUROPA ont déjà été présentés dans la revue dans la rubrique «L'étude clinique du mois» (4). Une combinaison fixe perindopril – indapamide, commercialisée sous le nom de Preterax® (Servier), est disponible depuis peu en Belgique. Il s'agit de la seule combinaison fixe dans laquelle le diurétique n'est pas de l'hydrochlorothiazide, d'abord

utilisé à la dose de 25 mg, puis plus récemment à la dose de 12,5 mg dans les différentes spécialités sur le marché. Le Preterax® contient 2 mg de perindopril et une faible dose d'indapamide, à savoir 0,625 mg (soit un quart seulement de la dose d'indapamide contenue dans le Fludex®). En combinaison avec un IEC (ou un sartan), l'effet synergique fait en sorte qu'une très faible dose de diurétique est suffisante pour faire bénéficier d'un abaissement supplémentaire de la pression artérielle, tout en évitant les effets indésirables subjectifs (diurèse forcée) ou métaboliques (détérioration de la tolérance au glucose et du profil lipidique) décrits avec les plus fortes doses de diurétiques. Cette association fixe a déjà fait l'objet de 13 études cliniques contrôlées portant sur plus de 6.500 patients hypertendus avec comparaison *versus* un placebo ou divers antihypertenseurs en monothérapie (aténolol, énalapril, losartan, irbésartan) (5). Par contre, il n'existe aucune étude de prévention cardio-vasculaire avec ce diurétique, contrairement aux nombreuses études rapportées avec l'hydrochlorothiazide ou, tout récemment, avec la chlorthalidone qui a démontré des effets protecteurs remarquables dans l'étude ALLHAT déjà discutée dans la rubrique «L'étude clinique du mois» de la revue (6). Une grande étude (ADVANCE) est actuellement en cours visant à estimer l'effet

hypotensif d'un traitement avec Preterax, et d'un contrôle glycémique strict avec régime et Uni Diamicron® (voir ci-dessous : domaine endocrino-métabolique) sur les complications vasculaires chez plus de 11.000 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 4,5 années (résultats analysés fin 2006) (7). Le protocole prévoit d'analyser les effets de chaque traitement sur les complications de macroangiopathie et de microangiopathie, ainsi que l'interaction entre les deux traitements.

La classe cardio-vasculaire qui a fait l'objet du plus grand développement au cours des dernières années est, incontestablement, celle des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (tableau I) (8). De nouveaux sartans sont apparus sur le marché comme le telmisartan ou encore, plus récemment, l'olmésartan, de nouveaux dosages des premiers sartans commercialisés sont devenus disponibles (losartan 100 mg), les combinaisons des sartans avec l'hydrochlorothiazide 12,5 mg se sont multipliées. Par ailleurs, de nombreux essais cliniques contrôlés importants ont été publiés récemment démontrant l'efficacité des sartans (losartan, irbésartan, candésartan, valsartan) dans différentes indications, dont l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie et la néphropathie du patient diabétique de type 2. Les résultats de ces études - dont plusieurs ont déjà fait l'objet de présentations dans la revue dont récemment ceux de l'étude CHARM (9) - devraient amener à l'extension des indications des sartans à l'avenir, indications qui devraient se rapprocher de celles des IEC. Il faut cependant reconnaître que, actuellement, il n'existe virtuellement pas d'études comparatives directes démontrant indubitablement une supériorité des sartans par rapport aux IEC dans ces différentes indications. Par contre, quelques études ont démontré l'intérêt potentiel de combiner un IEC et un sartan, en particulier chez le patient décompensé cardiaque réfractaire (CHARM) (9) ou chez le sujet diabétique de type 2 restant microalbuminurique sous IEC seul (10). Des études complémentaires sont en cours pour confirmer l'efficacité et la sécurité de cette combinaison qui, si elle pouvait paraître redondante et donc inutile au départ, pourrait *in fine* s'avérer additive et donc potentiellement intéressante.

Le telmisartan, déjà commercialisé sous le nom de Micardis® par Boehringer Ingelheim (11), a été mis sur le marché belge par Bayer sous le nom de Kinzamono®. De plus, l'association telmisartan 80 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg connue sous le nom de Micardis Plus®, est dorénavant également disponible sous le nom

de Kinzalkomb® (12). Comme discuté récemment (12), plusieurs grands essais en cours qui impliquent ensemble près de 50.000 patients devraient apporter rapidement des informations très utiles quant à la place à réserver au telmisartan parmi les différentes options thérapeutiques bloquant le système rénine-angiotensine.

L'olmésartan medoxomil (Belsar®, Menarini et Olmetec®, Sankyo) est un nouvel antagoniste spécifique des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Il s'agit d'une pro-drogue qui est rapidement transformée en un métabolite pharmacologiquement actif, l'olmésartan, par les estérases de la muqueuse intestinale et de la circulation porte pendant l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal (13). L'olmésartan absorbé est éliminé à la fois par voie rénale (environ 40 %) et par voie hépato-biliaire (environ 60 %). Le médicament est présenté sous la forme de comprimés pelliculés à 10, 20 et 40 mg. Il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte. L'olmésartan entraîne, de façon dose-dépendante, une baisse prolongée de la pression sanguine artérielle chez le sujet hypertendu. Compte tenu d'une demi-vie d'élimination finale de 10 à 15 heures après des doses orales multiples, un bon contrôle sur les 24 heures est obtenu avec une seule prise par jour. La dose initiale recommandée est de 10 mg, à augmenter si nécessaire jusqu'à 20 mg et éventuellement 40 mg par jour, dose maximale. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 20 mg par jour chez les sujets âgés ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'utilisation de l'olmésartan chez le patient avec insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 20 ml/min) ou avec insuffisance hépatique n'est pas recommandée. Comme pour les autres sartans, l'action antihypertensive s'exerce progressivement, devenant perceptible après 2 semaines et atteignant son maximum environ 8 semaines après le début du traitement. Cette évolution est importante à prendre en considération lorsqu'il est envisagé de modifier le schéma posologique du patient. Lorsque l'olmésartan est associé à un diurétique de la famille des thiazides, il existe un effet additif sur la diminution de la pression artérielle et la co-administration est généralement bien supportée. La tolérance de l'olmésartan est excellente et conforme à ce qui est attendu de cette classe pharmacologique. Les contre-indications et précautions d'utilisation sont aussi comparables à celles connues pour les autres antagonistes du système rénine-angiotensine. Les études comparatives avec d'autres antihypertenseurs révèlent une efficacité similaire ou légèrement supérieure de l'olmésartan en termes

de contrôle de la pression artérielle (13). Les effets d'un traitement par olmésartan sur la morbidité et sur la mortalité ne sont pas encore connus.

Les antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines continuent à occuper une place importante dans le traitement de l'hypertension artérielle. En monothérapie, ils se sont révélés particulièrement actifs chez les sujets âgés caractérisés par une perte de la compliance de la paroi artérielle. En combinaison, ils peuvent être associés à différents autres anti-hypertenseurs dont les diurétiques et les bêta-bloquants. La stratégie récente a visé à privilégier des molécules avec une demi-vie suffisamment longue permettant de couvrir les 24 heures avec une seule prise par jour ou, à défaut, des formes galéniques adéquates permettant de rencontrer cet objectif thérapeutique. Des études contrôlées récentes, en particulier l'étude ALLHAT déjà présentée dans la revue (6), ont montré un bénéfice similaire sur la morbidité et la mortalité avec une dihydropyridine à longue durée d'action comme l'amlodipine (Amlor<sup>®</sup>) ou d'autres anti-hypertenseurs. La nifédipine (Adalat<sup>®</sup>), première dihydropyridine commercialisée, avait une demi-vie relativement courte ce qui a nécessité le recours au génie de la pharmacie galénique pour allonger sa durée d'action. La firme Bayer vient de mettre sur le marché l'Adalat oros<sup>®</sup> 60 mg, dont les caractéristiques ont été discutées en détail dans un article récent (14). Cette nouvelle formulation galénique permet une résorption du produit régulière, sans aucun des à-coups gênants et délétères rencontrés avec les capsules ordinaires et même les capsules retard de nifédipine. Les effets indésirables (flush facial, céphalées) sont donc réduits. L'efficacité est également améliorée, avec un nombre accru de patients hypertendus répondeurs au traitement par nifédipine en monothérapie et une meilleure couverture sur 24 heures assurée avec une seule prise par jour. Comme discuté récemment (14), l'efficacité de la nifédipine oros sur les complications cardio-vasculaires a été démontrée dans l'étude INSIGHT chez plus de 6000 patients hypertendus, traités soit par nifédipine oros<sup>®</sup>, soit par une association de diurétiques.

La barnidipine (Vasexten<sup>®</sup>, Fournier Pharma) est une nouvelle dihydropyridine présentée sous forme de gélules à libération prolongée contenant 10 ou 20 mg de produit actif. Cette molécule est caractérisée par une forte affinité pour les canaux calciques de type L des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et par une forte lipophilicité (15). La formulation galé-

nique offre l'avantage d'un début d'action progressif, ce qui limite les effets indésirables liés à une vasodilatation trop drastique, et la liaison forte et durable garantit un effet pharmacologique et thérapeutique prolongé. Après une administration unique, l'effet antihypertenseur persiste pendant toute la durée de l'intervalle de 24 heures entre deux doses. Il n'existe pas de tachycardie réflexe significative. Comme les autres dihydropyridines, la barnidipine est neutre sur le plan métabolique avec absence d'effets négatifs sur le profil des lipides sériques, sur le taux de glucose plasmatique et sur les électrolytes sanguins. Le Vasexten<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée, en monothérapie ou en association avec d'autres antihypertenseurs comme les bêta-bloquants ou les IECs. Il est doté d'un bon profil de tolérance en termes d'incidence d'œdèmes, de flush, de céphalées ou d'hypotension orthostatique. L'impact de la barnidipine sur la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire n'a pas encore été étudié, mais l'essai clinique ALLHAT (6) a montré que l'amlodipine, une autre dihydropyridine à longue durée d'action, s'avère aussi efficace qu'un diurétique ou qu'un IEC en termes de protection cardio-vasculaire chez le sujet hypertendu, en particulier chez le sujet âgé.

La thrombose veineuse profonde, avec le risque d'embolie pulmonaire qui en résulte, reste une complication redoutée, notamment après chirurgie orthopédique des membres inférieurs. La prévention systématique par des bas de contention et par des héparines de bas poids moléculaire a fortement réduit la fréquence de cette complication. Les recherches se poursuivent, cependant, pour développer des anti-thrombotiques encore plus efficaces, tout en présentant un risque hémorragique limité. Le fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>, Sanofi-Synthelabo) est un inhibiteur synthétique (sel sodique d'un pentasaccharide sulfaté) et sélectif du facteur X activé (Xa) (16). L'activité antithrombotique du fondaparinux est le résultat de l'inhibition sélective du facteur Xa par l'antithrombine III (ATIII). En se liant sélectivement à l'ATIII, le fondaparinux potentialise l'inhibition naturelle du facteur Xa par l'ATIII. L'inhibition du facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Ce médicament est indiqué dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. Il est présenté sous

forme de seringue préremplie à 2,5 mg/0,5 ml. La posologie recommandée d'Arixtra® est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée profonde. L'élimination du fondaparinux se fait principalement par voie rénale. L'accumulation de ce produit a été documentée en cas d'insuffisance rénale sévère de telle sorte que le médicament est contre-indiqué en cas de clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min. La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif. Le traitement sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thrombo-embolique persiste au-delà du 9ème jour post-opératoire. Arixtra® diminue de façon significative la survenue des événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie orthopédique lourde des membres inférieurs, et ce par comparaison aux héparines de bas poids moléculaire classique. Ainsi, l'analyse de l'ensemble des données des études cliniques contrôlées a montré qu'Arixtra®, à la dose recommandée, réduit significativement de 54 % l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux par rapport à l'énoxaparine dans les 11 jours suivant l'intervention, et ce quel que soit le type d'intervention (17). La majorité des événements du critère de jugement ont été diagnostiqués lors d'une phlébographie préprogrammée et étaient essentiellement constitués de thromboses veineuses profondes distales. L'incidence des thromboses veineuses proximales a été aussi significativement réduite, tandis que l'incidence des événements thrombo-emboliques symptomatiques, incluant les embolies pulmonaires, n'était pas significativement différente entre les deux groupes. L'effet indésirable le plus fréquent d'un traitement par fondaparinux reste le risque hémorragique. Celui-ci est le plus important chez des patients insuffisants rénaux (clairance entre 30 et 50 ml/min), les sujets âgés de plus de 75 ans et les sujets avec un poids corporel inférieur à 50 kg. Ces patients doivent être étroitement surveillés et les prescriptions posologiques seront strictement respectées.

## 2) DOMAINE PULMONAIRE

Selon les dernières recommandations (18), le traitement de fond de la maladie asthmatique fait appel à une combinaison de bêta-2 mimétique à

longue durée d'action et de corticoïde, tous deux sous forme inhalée. De façon à améliorer l'observance thérapeutique, capitale pour la prise en charge adéquate de cette maladie, des spécialités pharmaceutiques combinant ces deux médicaments ont été mises sur le marché récemment. Il s'agit du Seretide® (Glaxo SmithKline) combinant du salmétérol (25 ou 50 µg par dose) et du fluticasone propionate (50 à 500 µg par dose) et du Symbicort® (AstraZeneca) combinant du formotérol (4,5 µg par dose) et du budénoside (160 µg par dose) (19).

Une autre façon d'obtenir un effet bronchodilatateur est de bloquer les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine dans les bronches. L'effet bronchodilatateur obtenu par la molécule de référence qu'est l'ipratropium (Atrovent®) est cependant nettement moins marqué dans l'asthme que celui obtenu avec les bêta-2 mimétiques. Par contre, chez le patient avec bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'effet obtenu avec les anticholinergiques est remarquable de telle sorte que ce type de médicaments doit être réservé en priorité aux patients présentant cette pathologie (20). Il peut être utilisé en combinaison avec des bêta-2 mimétiques à courte durée d'action, utilisation facilitée par la mise sur le marché de plusieurs spécialités combinant les deux molécules (Duovent®, Combivent®).

Un nouveau médicament appartenant aux anticholinergiques vient d'être commercialisé, le tiotropium (Spiriva®, Boehringer Ingelheim, Pfizer). Par rapport à l'ipratropium, le tiotropium présente plusieurs avantages (21). Il se caractérise essentiellement par une spécificité plus importante pour les récepteurs muscariniques M3 bronchiques alors qu'il inhibe moins les récepteurs M2. Par ailleurs, il présente une action plus longue que l'ipratropium, en produisant une bronchodilatation d'au moins 24 heures, ce qui autorise une seule administration par jour. Le tiotropium est conditionné en gélules à inhaler de 22,5 µg de produit actif. Cette gélule est administrée par inhalation au moyen d'un dispositif spécifique (Handi-haler®) dont le déclenchement est initié par l'inspiration de façon à faciliter et optimiser l'administration. La dose délivrée, qui correspond à ce qui sort réellement de l'inhalateur, est de 10 µg par administration. De nombreuses études cliniques ont montré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de fond de patients atteints de BPCO modérée à très sévère. Le tiotropium améliore la fonction respiratoire, la dyspnée et la qualité de vie, et il réduit la fréquence des exacerbations chez les patients souffrant de BPCO.

TABEAU II : COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES DEUX INTRONS ALPHA PÉGYLÉS UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DES HÉPATITES C CHRONIQUE, IDÉALEMENT EN ASSOCIATION AVEC LA RIBAVIRINE.

Molécule	Peginterféron alfa-2b	Peginterféron alfa-2a
Nom commercial	Pegintron®	Pegasys®
Firme	Schering-Plough	Roche
Poids moléculaire	12 kD	40 kD
Caractéristique	Linéaire	Branché
Tmax	20 heures	72-96 heures
T1 /2 élimination	54 heures	50-130 heures
Cmax/Cmin	20-40	1,5-2,0
Présentations	Flacons poudre 50, 80, 100, 120 et 150 µg	Seringues pré-remplies 135 et 180 µg
Voie d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence d'administration	1 x par semaine	1 x par semaine
Posologie	Ajustée en fonction du poids	180 µg/semaine (135 µg si mauvaise tolérance)

Il a acquis une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des patients avec BPCO et cela dès le stade modéré (stade II selon le GOLD 2003) (20). C'est dans cette dernière indication qu'il est remboursé en Belgique depuis le 1er mars 2004. Le principal effet indésirable est la sécheresse de bouche, rencontrée dans 14 % des cas mais entraînant exceptionnellement l'arrêt du traitement. Ce médicament sera prochainement présenté en détail dans la rubrique «le médicament du mois» de la revue (22). On peut déjà imaginer que l'association d'un bêta-2 mimétique à longue durée d'action avec un anticholinergique à effet prolongé devrait bientôt occuper une place privilégiée dans la prise en charge du patient avec BPCO (21).

### 3) DOMAINE DIGESTIF

Les dernières années ont vu la confirmation de l'émergence des inhibiteurs de la pompe à protons qui ont progressivement supplanté les antagonistes antihistaminiques H2 dans toutes les pathologies d'oesophagite ou d'ulcère peptique et de l'importance de dépister et d'éradiquer *Helicobacter pylori*, de façon à limiter le risque de récurrence de la maladie ulcéreuse, grâce à une combinaison appropriée d'antibiotiques.

Les avancées récentes les plus importantes dans le domaine digestif concernent le traitement de l'hépatite virale de type C (VHC),

pathologie dont la prévalence reste élevée et dont les conséquences peuvent être gravissimes (évolution vers la cirrhose terminale et vers l'hépatocarcinome) (23). Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients avec hépatite chronique C active. Le traitement de choix consiste actuellement en une association d'interféron alfa injecté sous une forme pégylée par voie sous-cutanée et de ribavirine administrée *per os*. La pégylation permet de prolonger la demi-vie, ce qui autorise une seule injection par semaine, par comparaison à trois injections par semaine avec l'interféron non pégylé (Intron A®). Ce procédé permet également d'obtenir des taux plasmatiques d'interféron plus stables, ce qui contribue à améliorer l'efficacité contre VHC et à réduire les effets indésirables (frissons, fièvre, ...). Il existe deux spécialités d'interféron alfa pégylé, le Pegintron® (Schering-Plough) et le Pegasys® (Roche). Les principales caractéristiques de ces deux préparations sont résumées dans le tableau II. Pegintron® est un dérivé conjugué covalent d'interféron alfa-2b recombinant (obtenu à partir d'un clone d'E. Coli qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire) avec le monométhoxypolyéthylène glycol (PEG) (24). Il est présenté sous forme de flacons de poudre de 50, 80, 100, 120 et 150 µg, ce qui permet un ajustement posologique individuel en

TABLEAU III : ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE.

Molécule	Nom	Firme	Présentations
Clozapine	Leponex®	Novartis	co 25 et 100 mg co 50 mg
Olanzapine	Zyprexa®	Eli Lilly	co 5, 7,5 et 10 mg co Velotab 5 et 10 mg flacon 10 mg
Quétiapine	Seroquel®	AstraZeneca	co 25, 100, 200 et 300 mg
Risperidone	Risperdal® Risperdal Instasolv® Risperdal Consta®	Janssen-Cilag	co 1, 2 et 3 mg, soluté buvable 1 mg/ml co 1 et 2 mg flacons 25, 37,5 et 50 mg

fonction du poids du patient. La posologie recommandée est de 1,5 µg/kg/semaine en combinaison avec la ribavirine et de 0,5 à 1,0 µg/kg/semaine en monothérapie. Pegasys® est un interféron alfa-2a pégylé résultant de la conjugaison du PEG avec l'interféron alfa-2a. Il est présenté sous forme de seringues pré-remplies contenant 135 et 180 µg. La posologie recommandée est de 180 µg une fois par semaine en injection sous-cutanée, en association avec la ribavirine ou en monothérapie. Cette dose peut être réduite à 135 µg/semaine (et dans certains cas à 90 ou 45 µg par semaine) en raison de réactions indésirables modérées à sévères, cliniques et/ou biologiques. Les deux interférons pégylés sont indiqués dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs. La meilleure façon de les utiliser dans cette indication est de les associer à la ribavirine. Cette association est indiquée chez les patients naïfs aussi bien que chez les patients qui ont préalablement répondu (avec normalisation des transaminases ALAT à la fin du traitement) à l'interféron alpha en monothérapie et qui ont ensuite rechuté. Ces interférons pégylés sont indiqués en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine. Le traitement doit durer au moins 6 mois, mais peut être prolongé pendant 6 mois supplémentaires en fonction de la réponse virologique, du génotype viral (traitement d'un an si génotype 1 viral) et des caractéristiques du patient (âge, sexe) et de la maladie (fibrose septale). Les patients montrant une réponse virologique précoce à la semaine 12 (définie par la non-détection d'ARN du VHC, ou par une réduction d'au moins 99 % de la charge virale

initiale) ont une probabilité accrue d'obtenir une réponse virologique prolongée avec un cycle complet de traitement (25).

La ribavirine (Rebetol®, Schering-Plough; Copegus®, Roche) est un analogue nucléosidique de synthèse qui a montré *in vitro* une activité à l'égard de certains virus à ADN et ARN. Cependant, les essais avec la ribavirine en monothérapie dans le traitement de l'hépatite C chronique ont montré que ce médicament seul ne permet pas d'éliminer la charge virale (ARN-VHC) ni d'améliorer l'histologie hépatique après 6 à 12 mois de traitement et 6 mois de suivi. Par contre, la ribavirine potentialise remarquablement les effets de l'interféron alfa vis-à-vis de VHC par un mécanisme inconnu (25). Dès lors, elle n'est pas recommandée en monothérapie, mais est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chronique uniquement en association avec les interférons alfa selon les modalités définies ci-dessus. La ribavirine est présentée sous forme de gélules à 200 mg. La dose doit être adaptée en fonction du poids du patient (de 4 à 6 gélules par jour) et être administrée par voie orale quotidiennement, en deux prises au moment des repas du matin et du soir. Elle doit être réduite en cas d'insuffisance rénale ou d'effets indésirables, notamment la survenue d'une anémie.

#### 4) DOMAINE DU SYSTÈME NERVEUX

Les neuroleptiques représentent une classe pharmacologique importante en thérapeutique qui a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients psychotiques. A ce titre, ils occupent une place incontournable dans le traitement de la schizophrénie. Les neuroleptiques appartiennent à différentes familles chimiques et sont généralement divisés en deux grandes caté-

gories, les neuroleptiques conventionnels et les neuroleptiques dits atypiques. Les neuroleptiques conventionnels agissent essentiellement par leur effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. De par cette action préférentielle, ils entraînent divers effets indésirables dont des mouvements anormaux de type parkinsonisme et divers effets endocriniens (hyperprolactinémie avec galactorrhée). L'industrie pharmaceutique a développé de nouveaux antipsychotiques qui seraient dépourvus de ces effets indésirables ou, à tout le moins, les auraient dans une proportion beaucoup plus faibles. Ces nouveaux antipsychotiques exercent une action beaucoup plus faible sur les récepteurs dopaminergiques D2, mais agissent sur plusieurs autres récepteurs centraux dont les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1A</sub>, 2A-2C, les récepteurs alpha-1 adrénergiques, les récepteurs muscariniques et les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub>. Ces nouveaux antipsychotiques, dits atypiques, donnent, de fait, beaucoup moins d'effets extra-pyramidaux, tout en se révélant remarquablement efficaces sur le plupart des signes négatifs (repli sur soi) et positifs (délire) de la schizophrénie (26) (Tableau III). Hélas, d'autres effets indésirables ont été rapportés récemment, dont plus particulièrement une prise de poids plus importante (sans doute due, pour une part, à un appétit stimulé par l'effet antagoniste H<sub>1</sub>), un diabète sucré, en partie mais non exclusivement lié au gain pondéral, et des perturbations du profil lipidique (hypertriglycémie notamment). En ce qui concerne la survenue d'un diabète, celui-ci semble lié, au moins dans certains cas, à une atteinte majeure des cellules B du pancréas, puisque certains patients ont évolué vers l'acidocétose et le décès; d'autres patients ont présenté un tableau de pancréatite sévère dont l'origine n'apparaît pas clairement (27). Les séries les plus importantes ont été rapportées avec la clozapine (Leponex<sup>®</sup>) et l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>), mais le risque existe également avec la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>). Ces divers effets métaboliques ont fait l'objet d'une mise en garde lors d'une conférence de consensus récente (28) et des travaux sont en cours pour mieux en comprendre les mécanismes. Quoiqu'il en soit, des mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place lors de tout traitement par antipsychotiques atypiques et les patients doivent être surveillés régulièrement sur le plan clinique et biologique. Le risque métabolique pourrait être plus faible sous quétiapine (Seroquel<sup>®</sup>, AstraZeneca), un antipsychotique atypique dont les principales caractéristiques ont été présentées dans les Actualités thérapeutiques

2002 (1); il faut cependant attendre un recul et une expérience clinique suffisante avant de pouvoir conclure de façon définitive. Aucun cas de diabète n'a été rapporté jusqu'à présent avec l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>, Sanofi-Synthelabo), un antipsychotique qui présente un profil d'action différent des antipsychotiques conventionnels et des antipsychotiques dits atypiques. Enfin, de nouveaux antipsychotiques atypiques viennent d'être commercialisés aux Etats-Unis (aripiprazole, ziprasidone) et ils pourraient avoir un profil de risque métabolique plus favorable bien que l'expérience clinique soit encore relativement limitée (28).

L'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) est maintenant disponible sous forme de 10 mg poudre pour solution injectable, uniquement par voie intramusculaire. Cette nouvelle forme d'olanzapine est indiquée pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté (29). Dans une étude pharmacocinétique chez les volontaires sains, une dose de 5 mg d'olanzapine poudre pour solution injectable a donné une concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) approximativement 5 fois supérieure à celle observée avec la même dose d'olanzapine par voie orale. La C<sub>max</sub> est obtenue plus rapidement par voie intramusculaire que par voie orale (15 à 45 minutes *versus* 5 à 8 heures). Dans ces conditions l'état d'agitation peut être plus rapidement maîtrisé, y compris par comparaison à une injection intramusculaire d'halopéridol. Le traitement par injection est destiné seulement à une utilisation de courte durée, de 3 jours consécutifs maximum. Il doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet. La dose initiale recommandée d'olanzapine injectable est de 10 mg, administrée en une seule injection intramusculaire. Une dose plus faible (5 mg ou 7,5 mg) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient. Une seconde injection, 5-10 mg, peut être administrée 2 heures après la première dose en fonction de l'état clinique du patient. La dose maximale journalière d'olanzapine (y compris l'olanzapine orale) est de 20 mg, sans dépasser 3 injections par 24 heures. Les patients recevant de l'olanzapine en intramusculaire doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, afin de vérifier toute apparition d'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, de bradyarythmie et/ou d'hypoventilation, notamment dans les 2 à 4 premières heures après l'injection. L'efficacité de l'olanzapine par voie intramusculaire n'a pas été



établie chez les patients agités ou présentant des troubles du comportement associés à des états autres que la schizophrénie ou les épisodes maniaques.

Une forme injectable de rispéridone devrait être disponible prochainement, le Risperdal Consta® (Janssen Cilag) (30). Cette forme sera commercialisée sous forme de flacons de poudre contenant 25, 37,5 et 50 mg à diluer dans 2 ml de solvant. Il s'agit de la première forme d'antipsychotique atypique en injection intramusculaire et à effet prolongé. Elle est indiquée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie. Risperdal Consta® doit être réservé aux patients qui ont été stabilisés sous rispéridone orale. La posologie recommandée est de une injection intramusculaire profonde toutes les deux semaines. La dose d'entretien la plus faible possible doit être recherchée pour chaque patient. Si le patient a été suffisamment stabilisé avec une posologie de 4 mg de rispéridone orale par jour ou moins, il est conseillé de commencer avec 25 mg de Risperdal Consta® toutes les deux semaines. Pendant les 3 premières semaines, le patient doit continuer à prendre sa dose habituelle de rispéridone par voie orale, puis celle-ci sera supprimée de façon progressive. Une augmentation éventuelle de la dose ne peut se faire plus souvent que toutes les 4 semaines compte tenu de la pharmacocinétique de la formulation et de la latence d'action du produit. Cette nouvelle forme galénique injectable à effet retard permet d'optimiser l'observance thérapeutique dans une population où celle-ci peut être problématique lors d'un traitement oral quotidien. Enfin, la rispéridone sera également bientôt disponible sous forme de comprimés orodispersibles à 1 et 2 mg sous le nom de Risperdal Instasolv®. Les comprimés Instasolv® doivent être déposés sur la langue où ils fondent spontanément et sont avalés avec la salive.

Les douleurs neuropathiques ont toujours représenté un défi thérapeutique (31). La plupart des médicaments essayés dans cette indication se sont révélés infructueux ou sont grevés de nombreux effets indésirables qui rendent l'adhésion au traitement imparfaite et empêchent une titration posologique optimale. Parmi les médicaments ayant fait la preuve d'un certain effet antalgique dans les douleurs neuropathiques, citons les antidépresseurs tricycliques, en particulier l'amitriptyline (Redomex®), et certains anti-épileptiques, notamment la carbamazépine (Tegretol®). L'utilisation de ces médicaments est cependant contre-indiquée chez certains patients, en particulier l'amitriptyline dont on connaît les effets délétères sur le plan cardiaque

(arythmie) et les effets anti-cholinergiques (sécheresse de bouche, constipation, dysurie et contre-indication en cas de prostatisme et de glaucome). Deux nouveaux anti-épileptiques viennent d'être commercialisés (gabapentine) ou enregistré (pregabalin) avec comme indication le traitement de certaines douleurs neuropathiques. La gabapentine (Neurontin®, Pfizer) est un anti-épileptique utilisé en thérapie add-on. Dorénavant, elle peut être remboursée en catégorie Bf chez le patient, âgé de plus de 18 ans, présentant une douleur neuropathique de type polyneuropathie diabétique ou névralgies postherpétiques et chez lequel une thérapie antalgique préalable par amitriptyline s'est montrée insuffisamment efficace ou n'a pas été tolérée ou est médicalement contre-indiquée. Le diagnostic et la nécessité de recourir à la gabapentine doivent être établis par un spécialiste sur la base des critères de l'International Association for Study of Pain (IASP). Il convient de faire une titration rapidement progressive en commençant par 300 mg par jour jusqu'à un maximum de 3 x 800 mg par jour (32). Un autre médicament, le pregabalin (Lyrica®, Pfizer), enregistré récemment, sera bientôt commercialisé avec également comme indications le traitement de l'épilepsie et le traitement de la douleur neuropathique. L'objectif est de développer des médicaments plus efficaces mais aussi mieux tolérés que les médicaments disponibles jusqu'à présent, susceptibles de pouvoir être utilisés avec succès chez un plus grand nombre de patients algiques.

## 5) DOMAINE INFECTIEUX

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 (33). Dans les schémas de tri- ou quadri-thérapie (HAART pour «Highly Active Antiretroviral Therapy»), ils sont associés aux inhibiteurs nucléosidiques et non-nucléosidiques de la transcriptase inverse. La liste des médicaments disponibles appartenant à ces trois grandes classes pharmacologiques devient de plus en plus importante au fur et à mesure que les années passent. Quelques molécules récentes avaient été présentées lors des dernières Actualités thérapeutiques en 2002 (1). Nous présentons ici uniquement un nouveau médicament qui inaugure une nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs de fusion qui bloquent l'entrée du

virus dans la cellule hôte et agissent donc à un niveau extra-cellulaire en amont des molécules existantes.

L'enfuvirtide (Fuzeon<sup>®</sup>, Roche) est un peptide entièrement synthétique de 36 acides aminés qui appartient à la nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs de fusion (34). C'est un inhibiteur du réarrangement structural de la gp41 du VIH-1, qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible. L'enfuvirtide ne nécessite pas d'activation intracellulaire. Fuzeon<sup>®</sup> est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou présentant une intolérance aux traitements précédemment cités. Fuzeon<sup>®</sup> doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Chaque flacon contient 108 mg d'enfuvirtide et 1 ml de la solution reconstituée contient 90 mg d'enfuvirtide. Chez les adultes et adolescents  $\geq$  16 ans, la dose recommandée est de 90 mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée uniquement. Chez les enfants de 6 à 16 ans, la posologie doit être adaptée au poids et chez les enfants de moins de 6 ans, les données disponibles sont insuffisantes actuellement. L'efficacité de l'enfuvirtide (en association avec d'autres antirétroviraux) sur l'évolution de la charge virale (ARN viral plasmatique) et du nombre de CD4 a été étudiée dans deux essais randomisés multicentriques contrôlés (TORO-1 en Amérique et TORO-2 en Europe et en Australie) d'une durée de 24 semaines (35). Tous les paramètres d'efficacité ont été doublés dans le groupe enfuvirtide et ce, de façon hautement significative : la réduction moyenne de la charge virale, l'élévation moyenne du taux de lymphocytes CD4 et le pourcentage de patients présentant une charge virale réduite ou indétectable au seuil de 400 et 50 copies/ml. Ce gain d'efficacité est présent dans tous les sous-groupes étudiés et quel que soit le nombre d'antirétroviraux jugés réellement actifs dans le traitement optimisé. Le délai avant échec virologique diffère significativement entre les deux groupes, avec une médiane de 32 semaines dans le groupe enfuvirtide contre 11 semaines dans le groupe contrôle, soit un triplement de la durée de la réponse. Les

réactions au site d'injection sont quasi systématiques (gêne, douleur), mais n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement. D'un point de vue général, l'addition d'enfuvirtide à un traitement antirétroviral n'a globalement pas augmenté la fréquence ou l'intensité de la majorité des réactions indésirables. Ce médicament vient d'être récompensé en Belgique par le prix Galien 2003, attribué au médicament considéré comme l'avancée la plus originale et la plus prometteuse en thérapeutique parmi les molécules commercialisées au cours de la dernière année.

## 6) DOMAINE ENDOCRINO-MÉTABOLIQUE

Les preuves de l'efficacité des statines à réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires ne cessent de s'accumuler et ces médicaments occupent dorénavant une place incontournable dans la prévention des maladies coronariennes et cérébro-vasculaires (36). Les essais d'intervention les plus récents confirment les données épidémiologiques antérieures et supportent le concept «the lower, the better» en matière d'abaissement de la cholestérolémie chez les patients à risque (37). Il existe un effet dose-réponse entre la dose de statine utilisée et la réduction des concentrations de cholestérol total ou LDL obtenue. Dès lors, il est important de titrer la posologie de la statine utilisée de façon à rencontrer les objectifs thérapeutiques recommandés chez les sujets à risque, si possible en dessous de 175 mg/dl pour le cholestérol total et en dessous de 100 mg/dl pour le cholestérol LDL selon les dernières recommandations de la Task Force européenne pour la prévention des maladies cardio-vasculaires (38). Pour obtenir cet objectif, de plus en plus strict, il peut être intéressant de recourir à des statines particulièrement puissantes ou à des combinaisons médicamenteuses synergiques.

La rosuvastatine (Crestor<sup>®</sup>, AstraZeneca) est une nouvelle statine indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou la dyslipidémie mixte, lorsque les mesures hygiéno-diététiques seules sont insuffisantes. Elle a fait l'objet d'une description détaillée dans la rubrique «Le Médicament du mois» (39). Des études comparatives directes avec d'autres statines ont montré que la rosuvastatine exerce un effet plus favorable sur le profil lipidique. Ainsi, mg par mg, elle entraîne un abaissement plus marqué des concentrations de cholestérol total et LDL et une augmentation plus nette du taux de cholestérol HDL, pour une diminution comparable de la triglycéridémie. A la posologie usuelle recommandée de 10 mg, la rosuvastatine

a permis d'amener près de 80 % des patients hypercholestérolémiques étudiés en phase III sous les valeurs cibles recommandées pour les patients à risque. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20 mg, voire à 40 mg par jour (posologie maximale) en cas d'hypercholestérolémie sévère, généralement familiale. Le profil de tolérance est satisfaisant et, globalement, comparable à celui des autres statines sur le marché. La rosuvastatine est en train d'être évaluée dans un vaste programme d'expérimentation clinique (programme Galaxy) pour démontrer son efficacité dans la prévention de l'athérosclérose et dans la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

L'ézétimibe (Ezetrol<sup>®</sup>, Merck Sharp & Dohme et Schering Plough) appartient à une nouvelle classe d'agents hypolipémiants qui inhibent sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. Il a également été présenté en détail récemment dans la revue (40). Son mécanisme d'action résulte en un effet hypocholestérolémiant synergique en combinaison avec une statine, médicament qui inhibe la synthèse hépatique de cholestérol. L'ézétimibe, à la dose de 10 mg par jour, est indiqué, en combinaison avec une statine, comme traitement adjuvant d'une diète chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale homozygote ou hétérozygote et non-familiale) non contrôlée de façon appropriée par une statine seule. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux statines, l'ézétimibe peut être utilisé en monothérapie. Son profil de tolérance est excellent. L'association statine-ézétimibe permet d'abaisser significativement les niveaux de cholestérol total et LDL et d'augmenter le pourcentage de patients hypercholestérolémiques qui atteignent les valeurs cibles des recommandations internationales contre l'athérosclérose. Même si l'ézétimibe est actif en monothérapie à la dose de 10 mg, c'est surtout son remarquable effet de potentialisation de l'effet hypocholestérolémiant des statines qui sera recherché en clinique dans le traitement des patients avec hypercholestérolémie primaire imparfaitement contrôlés sous monothérapie par statine. La réduction du taux de CRP, un paramètre inflammatoire marqueur indépendant du risque cardio-vasculaire, est comparable avec la combinaison atorvastatine 10 mg + ézétimibe 10 mg et avec l'atorvastatine à la dose maximale de 80 mg. L'association statine-ézétimibe doit cependant encore apporter la preuve de son efficacité à réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans de grandes études prospectives.

L'Uni Diamicon<sup>®</sup> (Servier, comprimé 30 mg) est une nouvelle formulation de gliclazide dotée d'une matrice hydrophile (41). Ce procédé galénique améliore la biodisponibilité du produit et permet une libération prédictible et reproductible du principe actif sur 24 heures avec une seule prise par jour, le matin. Cette libération est, par ailleurs, mieux adaptée au rythme circadien de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2, stimulant surtout la cellule B durant la période post-prandiale diurne et relativement peu durant la période de jeûne nocturne. Les propriétés pharmacocinétiques de cette nouvelle formulation devraient limiter le risque hypoglycémique et son mode d'utilisation en une prise unique matinale devrait faciliter une meilleure observance thérapeutique. Comme la forme classique, la forme à libération modifiée de gliclazide est indiquée dans le traitement du diabète de type 2, chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Unidiamicon<sup>®</sup> peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec la metformine, les glitazones, l'acarbose ou l'insuline, avec les mêmes grands principes d'utilisation que la forme classique de gliclazide. Cette nouvelle forme galénique de gliclazide est actuellement testée dans l'étude ADVANCE, un grand essai clinique de prévention des complications vasculaires chez plus de 11.000 patients diabétiques de type 2, faisant appel à un protocole où est également testée l'efficacité du contrôle de la pression artérielle avec la combinaison fixe périndopril 2 mg-indapamide 0,625 mg (Preterax<sup>®</sup>) (voir ci-dessus) (7).

Le Glucovance<sup>®</sup> (Merck-Lipha) est une association fixe d'une sulfonurée (glibenclamide 2,5 ou 5 mg) et d'un biguanide (metformine 500 mg), indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte (42). Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire caractérisée par un déficit insulinosécrétoire et par une insulino-résistance. D'un point de vue physiopathologique, il apparaît donc opportun d'attaquer l'hyperglycémie de concert par un médicament capable de stimuler la sécrétion d'insuline et par un médicament susceptible d'améliorer la sensibilité à l'insuline. En pratique, l'association sulfamide-metformine est celle la plus largement utilisée et représente un passage classique après l'échec de la monothérapie et avant l'instauration d'une insulinothérapie. Le Glucovance<sup>®</sup> s'inscrit dans cette perspective en proposant une association fixe metformine-glibenclamide, indiquée actuellement pour la substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide chez des patients

adultes diabétiques de type 2 dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé. L'avantage principal attendu consiste en une simplification du traitement devant amener une amélioration de l'observance thérapeutique et une meilleure prise en charge du patient diabétique de type 2.

L'insuline glargine (Lantus®, Aventis) est un analogue de l'insuline humaine obtenu par la technologie de l'ADN recombinant et dont la séquence des acides aminés a été modifiée en position A21 et en position C-terminal de la chaîne B. Ces modifications font que cet analogue est stable à pH 4 (solution limpide), mais forme des microprécipités amorphes à pH 7, c'est-à-dire dès son injection dans le tissu sous-cutané. Il en résulte une résorption progressive de l'insuline du dépôt sous-cutané, assurant une insulinsation couvrant les 24 heures après une seule injection par jour, sans pic plasmatique notable. La reproductibilité des concentrations plasmatiques d'insuline est également meilleure par comparaison à celle obtenue après injection des insulines retard conventionnelles, notamment l'insuline NPH. Les avantages et modalités d'utilisation de cette nouvelle insuline ont été décrits dans un article récent de la rubrique «Le médicament du mois» (43). L'insuline glargine est une insuline basale à utiliser en une seule injection par jour, à n'importe quel moment de la journée, mais si possible toujours au même moment. Elle doit être combinée à des insulines rapides, injectées avant les repas pour maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale ou, dans le diabète de type 2, à des antidiabétiques oraux. Les particularités pharmacocinétiques de cette insuline permettent une titration plus aisée de la dose d'insuline basale, ce qui devrait faciliter l'obtention d'un bon contrôle glycémique tout en limitant le risque d'hypoglycémie, en particulier durant la nuit. L'insuline glargine a un bon profil de sécurité, sans augmentation du risque d'antigénicité, d'immunogénicité ou de mitogénicité en comparaison à l'insuline humaine. L'utilisation optimale de cette nouvelle insuline doit s'intégrer dans une prise en charge globale du patient diabétique et dans une nouvelle culture de l'insulinothérapie.

L'insuline Novomix 30® (NovoNordisk) est un mélange tout préparé d'insuline intermédiaire NPH à raison de 70 % (équivalent à l'insuline Insulatard®) et d'un analogue ultrarapide de l'insuline (insuline aspart ou Novorapid®) à raison de 30 %. L'insuline aspart a été obtenue grâce à la substitution de l'acide aminé proline par de l'acide aspartique en position B29 de la molécule d'insuline, ce qui réduit la tendance à la for-

mation d'hexamères observée dans le tissu sous-cutané avec l'insuline humaine soluble (44). Il en résulte une absorption plus rapide à partir du tissu-sous-cutané de telle sorte que Novorapid® a un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine ordinaire. Ce profil pharmacocinétique permet d'injecter l'insuline immédiatement avant le repas, de mieux maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale et de réduire le risque d'hypoglycémie à distance du repas. L'insuline Novorapid® occupe une place privilégiée dans le schéma d'insulinothérapie de type basal-bolus, où elle est injectée avant les trois repas principaux tandis qu'une insuline à action retard est injectée au coucher pour assurer une couverture basale nocturne. L'insuline Novomix 30® est plutôt destinée à une utilisation en deux injections par jour (avant le repas du matin et du soir), mais peut également être utilisée en une ou trois injections par jour, que ce soit chez le patient diabétique de type 1 ou de type 2. Grâce à la présence de l'analogue ultra-rapide, Novomix 30® permet également un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale et une diminution du risque hypoglycémique par une moindre superposition du profil d'action des deux insulines qui composent le mélange et ce, en comparaison avec le mélange classique Mixtard 30 /70® (45). L'ajustement des doses de ces analogues d'insuline doit se faire sur la base d'une autosurveillance glycémique régulière.

Le pegvisomant (Somavert®, Pfizer) est le premier et unique antagoniste sélectif des récepteurs de l'hormone de croissance (46). Il est indiqué dans le traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 après au moins 3 mois ou n'a pas été toléré. Il est remboursé dans cette indication en catégorie Af. Le Somavert® est présenté sous forme de flacons contenant respectivement 10 mg, 15 mg ou 20 mg de pegvisomant. Une dose de charge de 80 mg devra être administrée par voie sous-cutanée sous contrôle médical. Ensuite, le traitement consiste en une injection sous-cutanée journalière de 10 mg avec un ajustement des doses ultérieures en fonction des taux sériques d'IGF-1 qui doivent être contrôlés toutes les 4 à 6 semaines. L'ajustement posologique se fera par paliers de 5 mg jusqu'à une dose maximale qui ne doit pas dépasser 30 mg/jour. Les effets indésirables les plus fréquemment observés consistent en réactions au point d'injection,

principalement un érythème et des douleurs localisées, chez environ 10 % des sujets. Certains sujets (17 %) développent de faibles concentrations d'anticorps anti-hormone de croissance dont la signification clinique reste inconnue.

La rasburicase (Fasturtec®, Sanofi-Synthelabo) est une enzyme recombinante, l'urate oxydase, produite par une souche génétiquement modifiée de *Saccharomyces cerevisiae*. Il s'agit d'un agent uricolytique puissant qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne, substance hydrosoluble facilement excrétée par le rein dans les urines. Ce médicament est indiqué dans le traitement et la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë, chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne avec masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie (47). En effet, l'acide urique représente l'étape finale du catabolisme des purines. L'augmentation brutale de l'uricémie consécutive à la lyse d'un nombre important de cellules malignes lors de l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique peut entraîner une altération de la fonction rénale et une insuffisance rénale aiguë liées à la précipitation des cristaux d'acide urique dans les tubules rénaux. La chute brutale de l'uricémie observée avec la rasburicase est beaucoup plus marquée que celle obtenue par un inhibiteur de la synthèse d'acide urique comme l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase. Fasturtec® doit impérativement être administré sous la surveillance d'un médecin habitué aux chimiothérapies des hémopathies malignes. Il est présenté sous forme de poudre à diluer (1,5 mg/ml) et la dose usuelle est de 0,20 mg/kg/jour en perfusion intraveineuse de 30 minutes une fois par jour. La durée du traitement est variable, de l'ordre de 5 à 7 jours.

## 7) DOMAINE RHUMATOLOGIQUE

La polyarthrite rhumatoïde représente la maladie rhumatologique de référence. Son traitement a bénéficié de deux grandes avancées au cours des dernières années : d'une part, le développement de nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au moins aussi efficaces mais mieux tolérés, d'autre part la concrétisation des longues recherches concernant la cytokine Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) avec la commercialisation des premiers médicaments anti-TNF- $\alpha$ , remarquablement actifs dans les pathologies inflammatoires réfractaires (48).

Les AINS inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) constituent un progrès thérapeutique, pas tant sur le plan de l'efficacité, mais bien sur le plan de la sécurité d'emploi de cette classe pharmacologique, notamment leur tolérance gastro-intestinale. Cette famille comprenait déjà le rofécoxib (Vioxx®, Merck Sharp & Dohme, comprimés à 12,5, 25 et 50 mg) et le celecoxib (Celebrex®, Pfizer, comprimés à 100 et 200 mg) et vient de s'enrichir de deux nouvelles molécules, l'étoricoxib (Arcoxia®) et le valdécoxib (Bextra®) (tableau IV). Ces deux nouveaux médicaments ont été présentés récemment dans la rubrique «Le médicament du mois» (49,50). Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose et dans celui de la polyarthrite rhumatoïde. Leur efficacité est globalement comparable à celle des autres anti-inflammatoires utilisés à doses maximales. Par contre, l'incidence d'ulcérations gastro-duodénales est réduite de moitié par rapport aux AINS non sélectifs et n'est plus significativement différente de celle observée avec un placebo dans certaines études.

L'étoricoxib (Arcoxia®, Merck Sharp & Dohme) est disponible sous forme de comprimés à 60, 90 et 120 mg. Il est remboursé dans la polyarthrite rhumatoïde à la dose de 90 mg/jour, dans l'arthrose à la dose de 60 mg/jour et dans la crise de goutte aiguë à la dose de 120 mg/jour. Il s'agit du seul AINS COX-2 sélectif remboursé dans cette dernière indication. L'étoricoxib détient un ratio de sélectivité COX-1/COX-2 supérieur à celui des autres «coxibs» actuellement commercialisés. Les caractéristiques de l'étoricoxib sont décrites en détail dans la rubrique «Le médicament du mois» (49).

Le valdécoxib (Bextra®, Pfizer) est présenté sous forme de comprimés à 10 mg et 20 mg. Il est indiqué, à la dose de 10 à 20 mg une fois par jour, pour le soulagement symptomatique dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le traitement de la dysménorrhée primaire, à la dose de 40 mg par jour (50). Le valdécoxib a une pro-drogue injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire, le parécoxib (Dynastat®), développé pour le traitement à court terme des douleurs postopératoires. Le parécoxib est le seul AINS COX-2 sélectif actuellement disponible pour injection parentérale.

Les cytokines jouent un rôle central dans l'inflammation et la destruction articulaire caractérisant la polyarthrite rhumatoïde (51). Le rôle du TNF- $\alpha$  a été particulièrement bien mis en évidence, ce qui a amené au développement de stratégies permettant de neutraliser l'action de cette

TABLEAU IV : MÉDICAMENTS INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA CYCLO-OXYGÉNASE DE TYPE 2 (COX-2).

Molécule	Nom	Firme	Présentations	Indications
Rofécoxib	Vioxx®	MSD	co 12,5, 25 mg co 50 mg	Polyarthrite, arthrose Douleur aiguë
Celecoxib	Celebrex®	Pfizer	co 100 et 200 mg	Polyarthrite, arthrose
Etoricoxib	Arcoxia®	MSD	co 60 et 90 mg co 120 mg	Polyarthrite, arthrose Crise de goutte
Paréc Coxib	Bextra®	Pfizer	co 10 et 20 mg	Polyarthrite, arthrose Dysménorrhée
Valdécoxib	Dynastat®	Pfizer	amp i.v. 40 mg	Douleurs post-opératoires

cytokine. Deux moyens peuvent être utilisés : d'une part, le recours à une protéine de fusion, d'autre part l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Les caractéristiques des trois molécules disponibles en Belgique sont résumées dans le tableau V. Le traitement par ces médicaments doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Lors de l'administration sous-cutanée d'étanercept, des réactions locales aux sites d'injection ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Des réactions allergiques locales (angio-oedème, urticaire) ou générales ont également été décrites. De même, les réactions liées à la perfusion d'infliximab (dyspnée, urticaire et céphalée) ont été les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement lors des études cliniques. Des réactions anaphylactiques ont été très rarement décrites. Les deux médicaments, par leur effets anti-TNF- $\alpha$  et immunosuppresseur, peuvent favoriser les infections (y compris la tuberculose) et un risque de développement de tumeur maligne ne peut être définitivement exclu à l'heure actuelle.

L'étanercept (Enbrel®, AHP pharma, division Wyeth) est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 p75 humain au TNF- $\alpha$  (TNFR2/p75) (récepteur soluble) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine (52). Les récepteurs au TNF sont de deux types (p55 de 55-kilodaltons et p75 de 75 kilodaltons) et existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. Il est admis que les récepteurs solubles régulent l'activité biologique cellulaire du TNF. Les récepteurs dimères solubles tels qu'étanercept présentent une affinité plus marquée pour le

TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. De plus, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue. L'Enbrel® est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inadéquate des traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications d'utiliser ce dernier). Il est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate ainsi que dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire de l'enfant âgé de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. La posologie usuelle consiste en une injection sous-cutanée de 25 mg d'étanercept deux fois par semaine.

L'infliximab (Remicade®, Schering-Plough) est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris IgG1 fabriqué à partir d'une lignée cellulaire recombinante mise en culture (53). Il se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF-a, mais pas à la lymphotoxine a (TNF-b). L'infliximab est indiqué pour la réduction des signes et symptômes, mais aussi pour l'amélioration des capacités fonctionnelles chez des patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée. Dans cette population de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, attestée par radiographie, a été démontré. L'efficacité et la sécurité de l'infliximab ont été seulement démontrées en association avec le méthotrexate. L'infliximab doit

TABLEAU V : COMPARAISON DES PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES MÉDICAMENTS ANTI-TNF- $\alpha$  COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE ET INDIQUÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

Molécule	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Nom commercial	Enbrel®	Remicade®	Humira®
Firme	AHP Pharma (Wyeth)	Schering-Plough	Abbott
Présentations	Flacon poudre 25 mg	Flacon poudre 100 mg	Seringue pré-remplie 40 mg
Caractéristiques	Protéine de fusion recombinante	Ac monoclonal chimérique	Ac monoclonal humain
Neutralisation	TNF $\alpha$ + $\beta$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$
Demi-vie	Environ 5 jours	Environ 8-10 jours	Environ 14 jours
Voie d'administration	Sous-cutanée	Intraveineuse	Sous-cutanée
Fréquence d'administration	2 injections / semaine	1 injection / 2 à 8 semaines	1 injection / 2 semaines
Utilisation	Avec ou sans méthotrexate	Uniquement avec méthotrexate	Avec ou sans méthotrexate

être administré par voie intraveineuse d'une durée de 2 heures. La posologie usuelle chez l'adulte de plus de 17 ans (pas de données en-dessous de cet âge) est de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis ensuite toutes les 8 semaines. Rappelons que l'infliximab est également indiqué en gastroentérologie, dans le traitement de la maladie de Crohn active sévère et de la maladie de Crohn fistulisée.

L'adalimumab (Humira®, Abbott) est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (54). Il se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes. Humira® est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. Pour assurer une efficacité maximale, l'adalimumab est administré en association au méthotrexate, mais peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite de ce traitement est inadaptée. Humira® est présenté sous forme d'une seringue unidose préremplie de 0,8 ml contenant 40 mg d'adalimumab. La posologie recommandée est une dose unique de 40 mg administrée toutes les deux semaines par

voie sous-cutanée. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

Enfin, un dernier médicament a été commercialisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit du léflunomide (Arava®, Aventis) qui présente des caractéristiques immunomodulatrices / immunosuppressives, se comporte comme un agent antiprolifératif et possède des propriétés anti-inflammatoires (55). Le métabolite actif du léflunomide inhibe l'enzyme humaine dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) et a une action anti-prolifératrice. Le léflunomide est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte, en tant que traitement de fond. L'Arava® est présenté sous forme de comprimés pelliculés à 20 mg. Le traitement par le léflunomide doit être débuté par une dose de charge de 100 mg, administrée une fois par jour pendant 3 jours, et la dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg de léflunomide une fois par jour. L'effet thérapeutique commence habituellement après 4 à 6 semaines et peut s'améliorer par la suite jusqu'à 4 à 6 mois de traitement. Un contrôle des enzymes hépatiques (transaminases ALAT) et de l'hémogramme, avant et pendant le traitement, est indispensable compte tenu de l'hépatotoxicité et de l'hématotoxicité potentielles du produit. Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement

TABLEAU VI : COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES TROIS INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE V UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE COMMERCIALISÉS EN BELGIQUE

Molécule	Sildénafil	Vardénafil	Tadalafil
Nom commercial	Viagra®	Levitra®	Cialis®
Firme	Pfizer	Bayer & Glaxo SmithKline	Eli Lilly
Présentation	co 25, 50 et 100 mg	co 5, 10 et 20 mg	co 10 et 20 mg
Début action	25 min	25 min	30 min
Demi-vie	3-5 heures	4-5 heures	17,5 heures
Durée action	4-5 heures	4-5 heures	> 24 heures
Influence repas (↓ biodisponibilité)	oui	oui (si gras)	non

de fond comme le méthotrexate peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves. Par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer ces notions de bénéfices/risques. Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de «wash-out» recommandée, peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide. Ce médicament ne doit donc être prescrit que par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

## 8) DOMAINE URO-GÉNITAL

De nombreuses maladies organiques peuvent donner des troubles de la fonction érectile, que ce soit des maladies endocriniennes, neurologiques ou vasculaires. Même si l'origine de la dysfonction érectile a souvent une composante psychologique importante, tout trouble sexuel devrait faire l'objet d'une exploration minimale avant de conclure à cette seule cause psychogène. L'approche de la dysfonction érectile a été transformée depuis la mise sur le marché du sildénafil (Viagra®), le premier antagoniste sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) agissant de façon périphérique (56). L'inhibition de la PDE5 bloque l'hydrolyse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) et augmente le flux sanguin artériel dans les corps caverneux, facilitant l'érection. D'autres molécules appartenant à cette famille ont été commercialisées récemment, le vardénafil (Levitra®) et le tadalafil (Cialis®), dans l'espoir d'augmenter l'efficacité en

termes de pourcentage de patients répondeurs ou de durée d'action de l'effet obtenu, tout en facilitant les modalités d'administration ou en limitant les effets indésirables. Tous ces médicaments sont indiqués dans le traitement de la dysfonction érectile et leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau VI. Les contre-indications (co-administration de médicaments donneurs de monoxyde d'azote) et les effets indésirables (céphalées et rougeurs de la face attribuées à la vasodilatation) sont communs à ces trois inhibiteurs de la PDE5.

Le vardénafil (Levitra®, Bayer et Glaxo-SmithKline) est présenté sous forme de comprimés à 5, 10 et 20 mg et la dose usuelle recommandée est de 10 mg, à avaler 25 à 60 minutes avant l'activité sexuelle. Ses caractéristiques ont été présentées en détails dans la rubrique «Le médicament du mois» (57). Dans les différents essais cliniques contrôlés, le vardénafil double, au moins, le taux d'érection satisfaisante par comparaison au placebo, quels que soient le paramètre d'évaluation considéré et le sous-groupe de patients étudiés. L'activité inhibitrice de la PDE5 *in vitro* du vardénafil est plus puissante que celle du sildénafil ou du tadalafil alors que sa cinétique d'activité *in vivo* est un peu plus rapide que celle des deux autres produits. En fonction de la tolérance et de l'efficacité, la dose du vardénafil peut être réduite à 5 mg (surtout chez les sujets âgés) ou augmentée à 20 mg (surtout en présence de pathologies organiques aggravant la dysfonction érectile).

Le tadalafil (Cialis®, Eli Lilly) est présenté sous forme de comprimés à 10 et 20 mg. La dose recommandée est de 10 mg; si l'effet n'est pas



suffisant, la dose pourra être augmentée à 20 mg. Le tadalafil a une longue demi-vie de telle sorte que le médicament peut être pris entre 30 minutes et 12 heures avant toute activité sexuelle, pendant ou à distance des repas. Il améliore, de façon statistiquement significative, la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 24 heures après la prise de la dose. Les patients atteints de dysfonction érectile, quelle qu'en soit la sévérité, ont rapporté une amélioration des érections sous tadalafil (86 %, 83 % et 72 % pour les formes légères, modérées et sévères respectivement, par comparaison à 45 %, 42 % et 19 % sous placebo). Dans les études où l'efficacité était le critère principal, 75 % des tentatives de rapport sexuel ont été réussies chez les patients traités par tadalafil, par comparaison à 32 % sous placebo (58). Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP 3A4 de telle sorte que les inhibiteurs du CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines du produit, ce qui doit inciter à la prudence en cas de traitement concomitant.

## BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ.— Actualités thérapeutiques 2002. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 719-731.
- Krzesinski JM.— Nouvelles directives américaines et européennes en 2003 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 563-571.
- Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, in press.
- Scheen AJ, Legrand V.— L'étude EUROPA : protection cardio-vasculaire avec le perindopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 713-716.
- Laurent S.— Clinical benefits of perindopril/indapamide very-low-dose combination for hypertensive patients. *J Hypertens*, 2001, **19** (Suppl 4), S9-S14.
- Scheen AJ, Krzesinski J-M.— Quel antihypertenseur en première intention ? Résultats de l'étude ALLHAT. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 47-52.
- The ADVANCE Collaborative Group.— Rationale and design of the ADVANCE study : a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*, 2001, **19** (Suppl 4), S21-S28.
- Bakris GL, Giles TD, Weber MA.— Clinical efficacy and safety profiles of AT1 receptor antagonists. *Cardio-vasc Rev Rep*, 1999, **20**, 77-129.
- Kulbertus H.— L'étude CHARM. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 646-652.
- Weekers L, Scheen AJ, Rorive G.— Prévention de la néphropathie diabétique : de la microalbuminurie à l'insuffisance rénale terminale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 297-306.
- Kulbertus H.— Le telmisartan (Micardis®). *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 57-60.
- Kulbertus H.— Kinzalkomb®, une association fixe de telmisartan et d'hydrochlorothiazide pour le traitement de l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 580-584.
- Chilman-Blair K, Rabasseda X.— Olmesartan, an AT1-selective antihypertensive agent. *Drugs Today*, 2003, **39**, 745-761.
- Kulbertus H.— L'Adalat® oros 60 mg. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 158-161.
- Smilde JG.— The long term efficacy and safety profile of barnidipine. *Int J Clin Prac*, 2000, **114** (Suppl), 20-26.
- Keam SJ, Goa KL.— Fondaparinux sodium. *Drugs*, 2002, **62**, 1673-1685.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al.— Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Int Med*, 2002, **162**, 1833-1840.
- Bartsch P.— Traitement de l'asthme et recommandations internationales. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 325-331.
- Louis R.— L'association budésonide 160 µg/formotérol 4.5 µg (Symbicort TH®). *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 741-744.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease, NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report (updated 2003 : available at www.goldcopd.com Accessed December 19, 2003. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 1256-1276.
- Bartsch P.— Le tiotropium, une avancée dans le traitement symptomatique des BPCO ? *Med Hyg*, 2003, **61**, 1569-1572.
- Corhay JL, Louis R.— Le tiotropium (Spiriva®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, sous presse.
- Michielsen P and the Steering Committee Belgian Association for the Study of the Liver.— Hepatitis C : Screening, treatment and prevention. Practical guidelines. *Acta Gastroenterol Belg*, 2003, **66**, 15-19.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al.— Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet*, 2001, **358**, 958-965.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al.— Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 975-982.
- Davis JM, Chen N, Glick ID.— A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, **60**, 553-564.
- Baptista T, Kin NMKN, Beaulieu S, et al.— Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration : mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*, 2002, **35**, 205-219.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity.— Consensus Development Conference on anti-

- psychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 596-601.
29. Breier A, Meehan K, Birkett M, et al.— A double-blind, placebo-controlled, dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, **59**, 441-448.
  30. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, et al.— Long-acting injectable risperidone : efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*, 2003, **160**, 1125-32.
  31. Mendell JR, Sahenk Z.— Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1243-1255.
  32. Serpell MG, Neuropathic Pain Study Group.— Gabapentin in neuropathic pain syndromes : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 2002, **99**, 557-566.
  33. The EACS Euroguidelines Group.— European Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS*, 2003, **17**, Suppl 2.
  34. Moyle G.— Stopping HIV fusion with enfuvirtide, the first step to extracellular HAART. *J Antimicrob Chemother*, 2003, **51**, 213-217.
  35. Lazzarin A et al.— Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2186-2195.
  36. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines : faut-il encore doser le cholestérol ?. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
  37. Scheen AJ, Kulbertus H.— “REVERSAL” et “PROVE-IT” : confirmation du concept «the lower, the better» dans le traitement de l’hypercholestérolémie chez le patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 167-173.
  38. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.— Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2003, **24**, 1600-1609.
  39. Scheen AJ.— Rosuvastatine (Crestor®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 56-59.
  40. Scheen AJ.— Ezétimibe (Ezetrol®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 246-250.
  41. Scheen AJ.— Gliclazide à libération modifiée (Unidiamicron®). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 641-645.
  42. Scheen AJ.— Glucovance® dans le diabète de type 2, une association fixe metformine-glibenclamide pour faciliter le traitement d’une maladie bipolaire. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 448-452.
  43. Scheen AJ.— Insuline glargine (Lantus®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 110-114.
  44. Chapman TM, Noble S, Goa KL.— Insulin aspart : a review of its use in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2002, **62**, 1945-1981.
  45. Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al.— Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabetic Med*, 2002, **19**, 393-399.
  46. van der Lely J, Hutson RK, Trainer PJ, et al.— Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*, 2001, **358**, 1754-1759.
  47. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al.— Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 697-704.
  48. Kaiser MJ, Malaise MG.— Comment je traite ... une polyarthrite rhumatoïde. L'avènement d'une nouvelle ère thérapeutique : les anticorps anti-TNF- $\alpha$ . *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 486-492.
  49. Leclercq P, Malaise MG.— Etoricoxib (Arcoxia®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 5, 345-349.
  50. Scheen AJ, Malaise M.— Valdécoxib (Bextra®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 251-254.
  51. Choy EHS, Panayi GS.— Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 907-916.
  52. Jarvis B, Faulds D.— Etanercept. A review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 1999, **57**, 945-966.
  53. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, et al.— Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1594-1602.
  54. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al.— Adalimumab, a fully human monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate : the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 35-45.
  55. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al.— Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis : a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*, 2003, **30**, 1182-1190.
  56. Andrianne R.— Le médicament du mois. Le sildénafil (Viagra®). *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 58-61.
  57. Scheen AJ.— Le vardénafil (Levitra®). *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 576-579.
  58. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al.— Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction : results of integrated analyses. *J Urol*, 2002, **168**, 1332-1336.

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