FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Nouvelle formule d'Euthyrox® disponible à partir du 1er juin 2019: quelles sont les catégories de patients à surveiller?

La lévothyroxine a une marge thérapeutique-toxique étroite et de ce fait, elle appartient à la catégorie "NO SWITCH" (voir Folia juillet 2014). La démonstration d'une bioéquivalence moyenne entre l'ancienne et la nouvelle formule ne suffit pas à exclure de faibles variations individuelles de concentration plasmatique qui parfois peuvent néanmoins générer des plaintes chez le patient. Le passage à la nouvelle formule de la lévothyroxine (Euthyrox®), justifie la prudence, et un suivi rapproché de tous les patients est à envisager. Lorsque des symptômes se manifestent dans le décours du changement de formule, il faut dans tous les cas envisager que ce changement pourrait en être la cause.

Médicaments et remboursement: les décisions ministérielles et les rapports d'évaluation de la CRM maintenant disponibles sur le site Web de l'INAMI

FOCUS

Insomnie chez l'adulte Une directive "evidence based" pour la première ligne

La directive du Domus Medica "Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne" (traduite par la SSMG) recommande de ne pas donner systématiquement un somnifère en cas d'insomnie et accorde une place importante aux interventions non médicamenteuses.

Les statines dans la prévention cardiovasculaire primaire: consommées inutilement par de nombreux patients

Le CBIP s'associe aux conclusions du KCE selon lesquelles des mesures non médicamenteuses sont primordiales dans la prévention cardiovasculaire primaire. La décision d'initier un traitement par statines doit être prise délibérément et conjointement par un patient bien informé et le médecin traitant sur la base d'une bonne évaluation du risque cardiovasculaire.

Place des préparations à base de levure de riz rouge

Le CBIP est encore toujours d'avis que des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge ne sont pas une alternative à l'approche médicamenteuse de l'hypercholestérolémie. La levure de riz rouge est comparable à une statine à faible dose en termes d'efficacité, mais l'innocuité de ces compléments alimentaires n'est pas suffisamment garantie.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- doxylamine + pyridoxine (Navalit®)
- sémaglutide (Ozempic®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- immunoglobulines humaines anti-cytomégalovirus (Megalotect®)

Nouveautés en oncologie

- abémaciclib (Verzenios®)
- durvalumab (Imfinzi®)
- irinotécan sous forme liposomale (Onivyde®)

Suppressions

- cromoglycate sodique (Lomudal®)
- dompéridone suspension pédiatrique (Motilium susp. Pédiatrie®)
- phénoxyméthylpénicilline (Peni-Oral®)

PHARMACOVIGILANCE

La dompéridone contre-indiquée chez les enfants et chez les adolescents pesant moins de 35 kg

Alemtuzumab - Restriction de l'utilisation pour des raisons de sécurité

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Le fait que les Belges prennent trop de somnifères n'est un secret pour personne. De nombreuses raisons expliquent cette utilisation inappropriée. Il n'est pas facile de se défaire de la mauvaise habitude de prendre directement un médicament en cas de troubles du sommeil. La directive révisée de Domus Medica intitulée "Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie" fournit un certain nombre d'outils pour une approche plus rationnelle des troubles du sommeil. Dans ce numéro des Folia, nous discutons de la place, plutôt limitée, des médicaments dans la prise en charge des troubles du sommeil, et nous citons brièvement les alternatives existantes.

Dans la prévention cardiovasculaire primaire, les statines sont plus fréquemment utilisées que ce qui est recommandé. Il est important d'impliquer fortement le patient dans la décision d'envisager une statine dans cette indication. En effet, dans la prévention cardiovasculaire primaire, les statines ne sont justifiées que si le risque cardiovasculaire est élevé. Mais, même dans ce cas, ce risque peut encore souvent être atténué par un certain nombre de mesures non médicamenteuses. Ces mesures doivent être la pierre angulaire de la prévention cardiovasculaire primaire. Si, en concertation avec le patient, le médecin décide que les statines ont tout de même une place, les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge ne peuvent pas les remplacer. Bien que la levure de riz rouge ait une efficacité similaire à celle d'une statine à faible dose, la sécurité des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge n'est pas suffisamment garantie.

Focus

Insomnie chez l'adulte Une directive "evidence based" pour la première ligne

La directive 'evidence based' "Prise en charge des problèmes du sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne" de juin 2018 a révisé la directive du Domus Medica de 2005. La rédaction du CBIP n'a pas de commentaires importants à formuler sur cette directive et propose ici un résumé des éléments pharmacothérapeutiques.

Selon les auteurs de la directive, les somnifères ne se justifient que chez les patients souffrant d'insomnie grave ou d'insomnie de courte durée (aiguë) ou d'une exacerbation d'insomnie chronique accompagnée d'un niveau élevé de détresse ('*distress*'). La préférence est donnée à une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire ou à une *Z-drug*, à la dose la plus faible possible et pour la période la plus courte possible.
Chez les personnes âgées, le médecin doit prescrire les benzodiazépines et les *Z-drugs* de façon encore plus restrictive et réduire de moitié la dose en raison du rapport bénéfice/risque négatif.
Les antidépresseurs et antipsychotiques sédatifs n'ont pas leur place dans l'insomnie de première ligne. Les auteurs déconseillent les antihistaminiques sédatifs en raison du manque de preuves quant à l'efficacité et le risque d'effet résiduel, qui est un problème bien connu de tous les somnifères. Ils déconseillent la phytothérapie en raison d'un manque de clarté quant à l'efficacité et l'innocuité.

En Belgique, une préparation contenant de la mélatonine est autorisée pour l'indication "insomnie chez les personnes de plus de 55 ans". Les auteurs déconseillent la mélatonine en raison d'un manque de clarté quant à son efficacité et son innocuité, surtout en cas d'utilisation prolongée.

La directive *evidence based* "Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne », publiée en 2018 par Domus Medica (et traduite par la SSMG), a révisé la directive de 2005 (avec rapports de suivi en 2006, 2007 et 2011)[1].
Cet article donne un aperçu des options thérapeutiques pour le médecin généraliste et de la place (limitée) des médicaments.

La directive contient également des informations sur les points d'attention pour le diagnostic, la politique de suivi, et sur l'orientation vers d'autres aide-soignants.

La directive ne s'applique pas à l'arrêt progressif des somnifères ou à l'insomnie causée par le travail à horaires décalés. Pour plus d'informations sur l'arrêt progressif, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments (chapitre 10.1.1.) et aux Manuels d'aide aux médecins et pharmaciens dans le cadre des campagnes du gouvernement fédéral à propos des "somnifères et calmants". Les médecins peuvent également demander une formation pour leur groupe GLEM. La Fiche de transparence "Insomnie" décrit les preuves scientifiques concernant l'arrêt progressif des somnifères et le traitement de l'insomnie à la suite d'un travail à horaires décalés.

Prise en charge non médicamenteuse

En cas de troubles légers et modérés du sommeil, le médecin généraliste utilise des techniques qui sont classées comme 'thérapies cognitivo-comportementales pour l'insomnie' (*Cognitive Behavioral Therapy for insomnia* ou CBT-I).

- Dans un premier temps, les auteurs recommandent de tenir un simple carnet journalier veille/sommeil, d'informer le patient et de lui faire des recommandations en matière d'hygiène du sommeil. Cela suffit chez certains patients pour les rassurer et les aider à mieux gérer leurs symptômes.
- Si ces mesures ne suffisent pas, le médecin utilise (une combinaison) d'autres techniques non médicamenteuses (techniques de réduction de tension, techniques cognitives, contrôle du stimulus, restriction du sommeil, exercices).

En cas de formes plus sévères d'insomnie chronique, une approche spécialisée est indiquée. Le médecin peut collaborer avec un kinésithérapeute ou un psychologue (de première ligne), ou orienter le patient vers un cours de sommeil.

- Un **carnet journalier veille/sommeil** recueille des informations sur les habitudes de sommeil quotidiennes. Le médecin se fait une idée du sommeil tel qu'il est vécu par le patient. Le carnet journalier/veille est aussi un outil utile pour vérifier l'efficacité du traitement.
- **L'information du patient** lui donne une meilleure compréhension du sommeil et permet de mieux comprendre comment les problèmes de sommeil surviennent et pourquoi ils se maintiennent.
- Grâce à des conseils sur **l'hygiène du sommeil**, les personnes deviennent plus conscientes des facteurs environnementaux et comportementaux qui influencent le sommeil. Le médecin généraliste examine d'abord ce que le patient a déjà essayé. Proposer des choses qui n'ont donné aucun résultat dans le passé, renforce la pensée négative et sape les conseils.
- Parmi les **techniques de réduction de tension**, la relaxation est probablement la mieux connue. Les auteurs expliquent également des techniques moins connues telles que l'insertion d'une 'heure de décompression' ou d'un 'moment de rumination constructif'.
- **Les techniques cognitives** partent de pensées qui peuvent perpétuer ou maintenir le problème de sommeil. Un outil pour tracer les pensées est le schéma 5G (évènement, pensées, sentiments, comportements , conséquences). Le médecin discute de ces pensées avec le patient, les remet en question et corrige si nécessaire.
- **La technique de contrôle du stimulus** tente de briser l'association entre lit ou chambre à coucher et le fait de rester éveillé.
- Le principe qui sous-tend la **restriction du 'temps au lit'** est que le besoin de sommeil augmente en limitant le temps passé au lit au temps de sommeil réel. Dans le cas de troubles qui peuvent réagir de façon sensible à la privation de sommeil (crises de panique, épilepsie et troubles maniformes), la prudence est de mise.
- **L'exercice** peut avoir un effet positif sur la qualité du sommeil et ne doit pas être intensif pour fonctionner (marche, jardinage, etc.). D'autre part, des efforts intensifs près du moment du coucher peuvent rendre l'endormissement plus difficile.

Prescrire des somnifères

Selon les auteurs, un somnifère n'est justifié que chez les patients présentant une insomnie aiguë sévère accompagnée d'une forte détresse ('*distress*'). Il s'agit alors d'une insomnie de courte durée (aiguë) ou d'une exacerbation aiguë d'insomnie chronique.

Choix des médicaments

Au cours des dernières années, la littérature scientifique n'a pas ou peu apporté de nouvelles connaissances sur le choix des médicaments. Des publications récentes confirment la place (très) limitée des somnifères en cas d'insomnie.

Benzodiazépines et "Z-drugs"

Il est recommandé d'envisager l'administration d'une **benzodiazépine à durée d'action intermédiaire ou d'une *Z-drug*** à la dose la plus faible possible (en raison de différences individuelles de sensibilité) et pour la période la plus courte possible (maximum 1 semaine) chez l'adulte. Les produits ayant une longue demi-vie doivent être évités en raison du risque d'effet résiduel. Les preuves de qualité (faible à modérée), ne montrent pas de préférence claire pour les benzodiazépines ou pour les *Z-drugs*. Les deux améliorent légèrement le sommeil à court terme et leurs effets indésirables sont plus nombreux par rapport au placebo. Les informations sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont rares. Les *Z-drugs* étaient initialement proposées comme une alternative sûre aux benzodiazépines, mais peuvent tout aussi bien causer des effets résiduels, de la dépendance et des abus, avec des manifestations de sevrage après l'arrêt.

- L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a signalé en décembre 2018 une augmentation du nombre de dossiers d'abus de zolpidem. Il ressort d'une analyse des dossiers que les doses journalières qui étaient supposées être prises étaient bien supérieures aux recommandations officielles.
- La réglementation en matière de pharmacovigilance encourage la notification des cas d'abus de médicaments et de dépendance. Sur le site Web de l'AFMPS et dans l'e-learning de l'Auditorium du CBIP, il est expliqué comment notifier des effets indésirables.

Les benzodiazépines et les *Z-drugs* ne peuvent pas être utuilisés dans les cas suivants:

- myasthénie grave
- insuffisance respiratoire grave
- syndrome d'apnée obstructive du sommeil (non traitée)

- insuffisance hépatique
- troubles cognitifs.

La consommation simultanée d'alcool et d'autres médicaments sédatifs (p.ex. psychotropes et analgésiques) peut provoquer une sédation excessive (voir le Répertoire Commenté des Médicaments, chapitres 10.1.1 et 10.1.2 pour les effets indésirables, interactions et contre-indications des benzodiazépines et *Z-drugs*).
Les Folia de janvier 2019 mettent en garde contre les conséquences graves possibles (dépression respiratoire, coma, décès) de l'association opioïdes + benzodiazépines (ou *Z-drugs*). Le risque d'une diminution de la vigilance et de la capacité de conduire lors de l'utilisation du zolpidem et d'autres hypnotiques est abordé dans les Folia d'octobre 2014.

Produits à éviter

En première ligne, les antidépresseurs à effet sédatif (type amitriptylline, faible dose, par exemple 10 mg le soir, ou miansérine 10 mg) n'ont pas leur place dans le traitement de l'insomnie en raison du manque de preuves. La demi-vie plus longue augmente le risque d'effet résiduel. Une récente *Cochrane Review*[2] confirme la nécessité d'études de bonne qualité sur l'efficacité et l'innocuité des antidépresseurs dans l'insomnie.

- Une *Cochrane review*[2] , publiée après la date de recherche de la directive, n'a trouvé aucune étude utilisant l'amitriptyline.
- Les résultats regroupés de trois études (n=370) portant sur la trazodone pour le critère d'évaluation 'qualité subjective du sommeil' ont montré un léger effet (différence moyenne standardisée de -0,34; IC à 95% -0,66 à -0,02). L'une de ces études a étudié l'effet chez des patients souffrant d'insomnie et ayant une dépendance aux opiacés après 6 mois, les deux autres étaient des études à court terme (max. 2 semaines) chez des patients insomniaques sans comorbidités.
- Aucune déclaration sur le risque d'effets indésirables n'a pu être faite en raison du nombre limité de rapports dans les études initiales.

Pour aucun antidépresseur l'insomnie ne figure comme indication dans le RCP. Les médecins prescrivent souvent la trazodone *off-label* à une faible dose (max. 50 mg), en supposant qu'elle soit un somnifère plus sûr que les benzodiazépines et les *Z-drugs*. Cependant, la trazodone a de nombreux effets indésirables: cauchemars, mémoire à court terme réduite, impact négatif sur le processus d'apprentissage, tonus musculaire diminué, trouble de l'équilibre, effets indésirables cardiovasculaires, priapisme.Même à une dose de 50 mg, l'utilisation de la trazodone peut être accompagnée d'une sédation excessive. Chez les personnes âgées, une prudence supplémentaire est nécessaire, car les vertiges et l'hypotension orthostatique augmentent le risque de chute. Dans une étude de cohorte récente, menée auprès de résidents de maisons de repos et de soins, une faible dose de trazodone était autant susceptible de causer des chutes graves qu'une benzodiazépine.[3,4]

- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, menée chez des résidents de maisons de repos et de soins au Canada.
- L'étude compare 8.000 nouveaux utilisateurs de trazodone à un groupe de nouveaux utilisateurs de benzodiazépine.
- Le risque d'une chute grave est aussi élevé avec une faible dose de trazodone (50 mg/j) qu'avec une benzodiazépine. Dans les deux groupes, chez environ 6%, l'admission en urgence ou l'hospitalisation a lieu dans les 90 jours suivant le début du traitement (HR 0,94 ; IC à 95% 0,83 à 1,08).

Selon les auteurs, les antipsychotiques n'ont pas leur place dans l'insomnie en raison des effets indésirables potentiellement graves (p.ex. accidents vasculaires cérébraux, syndrome neuroleptique malin, risque de mort subite cardiaque). Ils déconseillent les antihistaminiques sédatifs parce qu'il manque des preuves concernant l'efficacité et qu'un risque d'effet résiduel peut survenir. Et la phytothérapie (p.ex. valériane, passiflore) parce que l'efficacité et l'innocuité à court et à long terme sont incertaines. La combinaison de la phytothérapie avec d'autres sédatifs ou l'alcool peut provoquer une sédation excessive. Dans le cas de la valériane, des troubles gastro-intestinaux, et un effet résiduel en cas de doses élevées, ont également été décrits.

En Belgique, une seule préparation contenant de la mélatonine en tant que médicament est autorisée, avec l'indication 'insomnie chez les personnes âgées de plus de 55 ans'. Les données disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions claires sur l'efficacité et l'innocuité de la mélatonine dans cette indication. On ne sait rien des effets à long terme de la mélatonine. Pour des raisons de sécurité, les auteurs déconseillent l'utilisation de la mélatonine. De plus amples informations sur les effets indésirables, les interactions et les contre-indications de la mélatonine se trouvent dans le chapitre 10.1.3. du Répertoire Commenté des Médicaments et dans les Folia d'avril 2019.

- En ce qui concerne la justification sur la mélatonine, les auteurs réfèrent à la directive sur l'insomnie chronique de *l'American Academy of Sleep Medicine* de 2017.[5]
- La méta-analyse pour la mélatonine à 2 mg (libération prolongée) inclut seulement 3 études (n=564) L'effet sur la qualité du sommeil est faible et non statistiquement significatif (différence moyenne standardisée de 0,21 (IC à 95% -0,36 à 0,77), preuve de très faible qualité).
- Une analyse des effets indésirables n'est pas possible.

Personnes âgées

Les auteurs déconseillent les somnifères comme traitement de première ligne chez les personnes âgées. L'utilisation des benzodiazépines et des *Z-drugs* dans ce groupe est particulièrement problématique en raison du risque accru de chutes et de fractures de hanche. Si le médecin prescrit un somnifère, il doit réduire de moitié la dose habituelle.

- Il ressort d'une publication récente[6] que les médecins ne suivent souvent pas les avis de la FDA américaine qui visent à minimiser les effets indésirables du zolpidem (le somnifère le plus couramment prescrit aux Etats-Unis).
- Parmi les personnes de plus de 65 ans, 64% (IC à 95% 53 à 75) reçoivent une prescription pour une dose supérieure à la dose recommandée (10 ou 12,5 mg au lieu de 5 mg par jour). 68% (IC à 95% 60,7 à 75,3) ont continué à prendre le médicament (3 prescriptions ou plus, ou plus de 60 doses quotidiennes délivrées).
- Aucun chiffre n'est connu pour la Belgique.

Quelques commentaires

L'application de techniques simples pour les troubles légers et modérés du sommeil suffit parfois à rassurer le patient et à éliminer les symptômes. Lorsqu'un médecin prescrit un somnifère pour apporter un soulagement immédiat dans une situation de crise aiguë, ceci est un moment à risque pour le passage à une utilisation chronique. En Belgique, pratiquement aucun somnifère n'est commercialisé en petits conditionnements, ce qui rend encore plus difficile de mettre en pratique la recommandation des prescriptions à court terme. Une enquête récente auprès de médecins généralistes et de pharmaciens de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) conclut que cela est certainement nécessaire.

Les médecins généralistes qui souhaitent acquérir plus d'expertise dans l'approche non médicamenteuse peuvent demander une formation pour leur groupe Glem ou suivre individuellement la formation en ligne 'Utilisation rationnelle des benzodiazépines', toutes deux développées dans le cadre des campagnes fédérales sur le sommeil et les sédatifs. L'offre abordable et pluridisciplinaire d'interventions non médicamenteuses par d'autres canaux que la médecine générale est une autre piste qui doit encore être étudiée dans le contexte belge, par exemple une thérapie cognitivo-comportementale en ligne pour l'insomnie (CBT-I) ou un cours de sommeil.
Le manque de possibilités d'orientation et les longues listes d'attente pour une psychothérapie constituent un obstacle à l'approche non médicamenteuse d'insomnie plus grave.

Selon la recommandation, un somnifère n'est autorisé que dans le cas d'une insomnie grave aiguë accompagnée d'un degré élevé de détresse. Il peut aussi s'agir d'une exacerbation aiguë d'insomnie chronique. La directive de Domus Medica ne mentionne pas quelles instructions d'utilisation doivent être données au patient lors de la prescription d'un somnifère. Le *NHG-standaard* recommande que le patient ne prenne pas de somnifères chaque jour, mais seulement 'si nécessaire' ou de façon intermittente (p.ex. toutes les trois nuits) et qu'un maximum de 5 à 10 comprimés soit prescrit à la fois[7]. Le *Royal Australian College of General Practitioners* permet que les médecins prescrivent des benzodiazépines (et des *Z-drugs*) dans des situations exceptionnelles pour une période de temps plus longue sur une base "à la demande". Ceci ne s'applique qu'aux patients sans antécédents d'abus de médicaments qui ne répondent pas à d'autres traitements, ou lorsque d'autres traitements ne sont pas disponibles ou sont inappropriés[8]. Le médecin établit un plan de traitement écrit, reste attentif à tout effet indésirable et ne fournit pas de prescriptions répétées sans voir le patient.
L'hypothèse selon laquelle l'utilisation 'à la demande' entraîne un risque de tolérance et de dépendance plus faible que l'utilisation quotidienne, semble plausible mais des preuves manquent. La plus-value possible en termes d'efficacité et d'effets indésirables n'a pas non plus été démontrée. Le risque d'effets indésirables tels que faiblesse musculaire, vertiges et sédation semble même plus élevé dans les premières semaines d'utilisation.[7,9-13]

Sources:

1 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. EBPracticenet Groupe de travail développement de recommandations de première ligne 2018. url: https://www.ebp-guidelines.be/home.

2 Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. url: http://cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010753.pub2.

3 Brett AS. Is Trazodone Safer Than Benzodiazepines? NEJM J Watch 2018. Comment on: Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, url: https://www.jwatch.org/na47624/2018/10/04/trazodone-safer-benzodiazepines.

4 Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, Oct. url: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15519.

5 Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:307-49, Feb 15. url: http://jcsm.aasm.org/ViewAbstract.aspx?pid=30954.

6 Moore TJ, Mattison DR. Assessment of patterns of potentially unsafe use of zolpidem. JAMA Internal Medicine 2018. url: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2687525.

7 Knuistingh Neven A, Lucassen P, K B, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61. url: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-slaapproblemen-en-slaapmiddelen.

8 RACGP. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B – Benzodiazepines. The Royal Australian College of General Practitioners 2015. url: https://www.drugsandalcohol.ie/24380/.

9 Brett A. Impaired balance after taking zolpidem. Journal Watch 2011: , Februari 8. Comment on: Frey DL,Ortega JD, Wiseman C, et al. Influence of zolpidem and sleep inertia on balance and cognition during nighttime awakening: a randomized placebo-controlled trial. J Am Geriatr Soc 2011;59:73-81, url: https://www.jwatch.org/jw201102080000002/2011/02/08/impaired-balance-after-taking-zolpidem.

10 Drummer H. The role of drugs in road safety. Australian Prescriber 2008;31: 33-5. urlhttps://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-role-of-drugs-in-road-safety.

11 Kerst A. Benzodiazepinen en verkeersveiligheid. Geneesmiddelenbulletin 2009;43: 22-3.

12 CBIP. Zolpidem et autres hypnosédatifs: risque de diminution de la vigilance et de l'aptitude à conduire. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:81. url: http://www.cbip.be/fr/articles/2201?folia=2200.

13 Martindale, the complete drug reference [Internet]. Pharmaceutical Press. 2019. Available fromhttps://www.pharmpress.com/product/MC_MART/martindale-the-complete-drug-reference.

Focus

Les statines dans la prévention cardiovasculaire primaire: consommées inutilement par de nombreux patients

La place des statines dans la prévention cardiovasculaire primaire reste un sujet de discussion. Un rapport récent du KCE indique que les statines ont un rapport bénéfice/risque favorable et un bon rapport coût-efficacité dans la prévention primaire des troubles cardiovasculaires seulement chez les patients qui présentent un risque cardiovasculaire élevé. Néanmoins, l'analyse montre qu'une grande majorité des 1,5 million d'utilisateurs de statines en Belgique prennent une statine pour la prévention cardiovasculaire primaire. En outre, l'observance thérapeutique de nombreux utilisateurs de statines laisse à désirer.

Le CBIP s'associe aux conclusions du KCE selon lesquelles les mesures non médicamenteuses sont primordiales dans la prévention cardiovasculaire primaire et que la décision d'initier un traitement par statines devrait être prise plus délibérément et conjointement par un patient bien informé et le médecin traitant sur la base d'une bonne évaluation du risque cardiovasculaire. Sans aucun doute, le nombre d'utilisateurs de statines en prévention primaire peut être considérablement réduit sans perte de santé. Chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé, qui bénéficient le plus d'un traitement par statines, les efforts visant à améliorer l'observance thérapeutique doivent être intensifiés.

La place des statines dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires reste un sujet de discussion. Les recommandations les plus récentes pour la population belge (Réunion de Consensus INAMI, 2014)[1] ne conseillent les statines en prévention primaire que chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru et ce, après une décision conjointe du patient informé et du médecin traitant, basée sur un examen approfondi des avantages et inconvénients (*shared decision making*). Il est souligné que des mesures non médicamenteuses sont primordiales et doivent également être poursuivies lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.
Le rapport du KCE sur le rôle des statines dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires[2] , publié en janvier 2019, indique que depuis la Réunion de Consensus de 2014, pratiquement aucune nouvelle information pertinente sur l'efficacité des statines qui devrait en modifier les conclusions, n'a été publiée. Le rapport du KCE arrive donc à la même conclusion: les statines dans la prévention primaire n'ont un rapport bénéfice/risque favorable que chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et leur rapport cout/efficacité s'est également révélé favorable dans ce groupe. Le rapport bénéfice/risque et, par conséquent, le rapport coût/efficacité des statines chez les patients présentant un risque cardiovasculaire faible à modéré demeurent incertains.
Il ressort également de l'analyse coût-efficacité que des mesures non médicamenteuses devraient être prises avant d'instaurer un traitement par statines. C'est pourquoi le KCE soutient la recommandation d'une prise de décision partagée (*shared decision making*) et travaille actuellement à l'élaboration d'un outil pour aider les médecins et les patients dans ce domaine, qui devrait être proposé dans le courant de l'année 2019. Cette recommandation en faveur d'une prise de décision partagée se retrouve également dans les directives internationales[3-4] où, en plus de l'évaluation des risques, la valeur initiale du cholestérol LDL est souvent prise en compte dans le processus décisionnel.

"Prise de décision partagée", plus qu'une simple évaluation du risque cardiovasculaire

La mise en œuvre et le maintien de mesures non médicamenteuses devraient être la première étape du processus de prise de décision partagée. Après avoir évalué le risque cardiovasculaire, un traitement par statines peut y être associé, immédiatement ou non. Le patient doit être parfaitement informé des avantages et inconvénients attendus d'un traitement par statines.
En Belgique, le risque cardiovasculaire est estimé à l'aide des tableaux européens SCORE (risque à 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales, voir glossaire ci-dessous)[1,5,6]. Cependant, il n'existe pas de valeur seuil validée pour ce risque (les directives européennes utilisent le SCORE ≥ 5% comme risque élevé, Domus Medica et la SSMG ne parlent de risque élevé qu'à partir d'un SCORE ≥ 10%).
En 2018, un groupe de recherche suisse a publié une étude basée sur des données issues d'études observationnelles et randomisées et de modèles théoriques, qui tiennent davantage compte de l'incidence et de la gravité des effets indésirables que dans les directives[7]. Cette étude fournit des indices que les avantages d'un traitement par statines dans la prévention cardiovasculaire primaire ne peuvent l'emporter sur les inconvénients que si les valeurs de risque sont supérieures à celles proposées dans les présentes directives. L'âge semble également jouer un rôle: chez les personnes plus jeunes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par statines est déjà favorable à des valeurs de risque plus faibles que chez les personnes âgées. Ces éléments devraient être pris en compte au moment de décider d'instaurer ou non un traitement par statines.
Bien que la plupart des directives internationales suggèrent un traitement médicamenteux chez les patients présentant des taux de cholestérol LDL de 190 mg/dl ou plus, et qu'une étude observationnelle récente[8] a établi que des taux de cholestérol LDL de 160

mg/dl ou plus étaient associés à une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire, les preuves sont encore insuffisantes pour suggérer une valeur seuil de LDL pour le traitement. Il en va de même pour les valeurs cibles de LDL des directives, qui sont fondées sur des considérations théoriques et un consensus et n'ont pas fait l'objet d'études cliniques.

Données frappantes de l'analyse de l'utilisation par le KCE

A la lumière des données ci-dessus, il est inquiétant de constater qu'une grande majorité des 1,5 million d'utilisateurs belges de statines semblent l'utiliser en prévention primaire. En se basant sur le lien entre les données de prescription et les données d'hospitalisation, les auteurs du rapport KCE estiment que seulement 12% des utilisateurs de statines l'utilisent pour la prévention secondaire de troubles cardiovasculaires (c.-à-d. la première prescription d'une statine dans l'année suivant une hospitalisation dans un service cardiologique pour diagnostic cardiaque invasif, cardiologie interventionnelle ou chirurgie cardiaque). Il est également frappant de constater que, bien que le nombre d'utilisateurs de statines en Belgique soit resté stable ces dernières années, il y a chaque année environ 20% de "nouveaux" utilisateurs de statines (personnes qui ont acheté au moins une boîte de statines cette année-là et qui n'ont pas utilisé de statine l'année précédente). Ainsi donc, logiquement, le nombre de patients qui arrêtent leur traitement par statines chaque année est à peu près équivalent. Le nombre de doses quotidiennes utilisées augmente, mais l'observance thérapeutique est faible: seule une petite moitié des nouveaux utilisateurs peut être considérée comme un utilisateur régulier (>80% d'observance thérapeutique) ; pour un peu plus de 20% des nouveaux utilisateurs, l'utilisation de statines reste limitée à un seul conditionnement.

Commentaire du CBIP

Le CBIP est d'accord avec la conclusion du KCE selon laquelle la décision d'initier un traitement aux statines pour la prévention cardiovasculaire primaire doit être prise plus délibérément par un patient bien informé, en collaboration avec son médecin traitant. Des mesures non médicamenteuses sont toujours la première étape et doivent être maintenues lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré. Il ne fait aucun doute que le nombre d'utilisateurs de statines en prévention primaire peut être considérablement réduit sans perte de santé. Le traitement médicamenteux doit être réservé aux patients qui en bénéficieront le plus, et les efforts pour améliorer l'observance thérapeutique devraient être intensifiés chez ces patients.

Glossaire

Risque cardiovasculaire: Il convient de tenir compte du fait que différents critères sont utilisés pour évaluer le risque cardiovasculaire. Les pourcentages et les catégories de risque obtenus diffèrent selon les critères utilisés et ne sont pas interchangeables.

Nom	Région	Dernière mise à jour	Risque sur 10 ans	Catégories
Framingham	USA	2008	*morbidité* cardiovasculaire (maladies coronariennes, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques et insuffisance cardiaque)	Faible risque: <10% Risque intermédiaire: 10-20% Risque élevé: >20%
ASCVD	USA	2013	*morbidité* cardiovasculaire (IMA fatal ou non fatal ou AVC)	Faible risque: <7,5% Risque intermédiaire: 7,5-20% Risque élevé: >20%
SCORE	Eur	2016	*mortalité* cardiovasculaire (maladies coronariennes, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques fatales, mais aussi décès suite à une hypertension, une insuffisance cardiaque et des troubles du rythme et de la conduction)	Faible risque: <1% Risque intermédiaire: 1-5% Risque élevé: >5%

QRISK	UK	2018	*morbidité* cardiovasculaire (maladies coronariennes fatales ou non fatales (y compris angine de poitrine) ou AVC (y compris AIT))	Faible risque: <10% Risque intermédiaire: 10-20% Risque élevé: >20%

Sources spécifiques

1 INAMI. L'usage rationnel des hypolipidémiants. Rapport du jury de la Réunion de consensus du 22 mai 2014. Sur: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20140522.pdf

2 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Via: https://kce.fgov.be/nl/de-rol-van-statines-bij-de-primaire-preventie-van-hart-en-vaatincidenten

3 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. 2018. Via: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625

4 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016: 37; 2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

5 Domus Medica. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. September 2007. Via: https://domusmedica.be/richtlijnen/globaal-cardiovasculair-risicobeheer

6 SSMG. Le risqué cardiovasculaire global. Cahier prevention. Via:https://www.ssmg.be/wp-content/images/ssmg/files/Cahiers_de_prevention/am3.pdf (laatst bezocht 5 maart 2018).

7 Yebyo HG, Aschmann HE, Puhan MA. Finding the balance between benefits and harms when using statins for primary prevention of cardiovascular disease: a modelling study. Ann Intern Med. doi: 10.7326/M18-1279

8 Abdullah SM, Delina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB et al. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation 2018: 138: 2315-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273

Focus

Place des préparations à base de levure de riz rouge

A l'occasion du congrès d'été (2018) de la Ligue Cardiologique Belge, certains cardiologues ont rédigé une "prise de position[1] dans laquelle ils voient une place limitée pour les préparations à base de levure de riz rouge dans la prévention cardiovasculaire, plus particulièrement chez les patients qui ne peuvent ou ne veulent pas prendre de statine.

En Belgique, les préparations à base de levure de riz rouge ne sont pas disponibles en tant que médicament, mais en tant que complément alimentaire librement accessible. Dans les Folia de juillet 2014 nous avons mentionné, sur la base d'une analyse de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France, que les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge ne constituent pas une alternative à l'approche médicamenteuse de l'hypercholestérolémie. Depuis lors, aucune nouvelle donnée susceptible de modifier cette position n'est devenue disponible. L'effet abaissant du LDL par la prise de 10 mg de monacoline K (le principe actif contenu dans ces préparations; la structure chimique de la forme lactone de la monacoline K est identique à celle de la lovastatine) est comparable à celui d'une statine à faible dose (la simvastatine à 10 mg par exemple). On ne dispose toutefois pas de suffisamment de données sur l'efficacité en termes de critères d'évaluations majeurs. Il existe un risque d'interactions (la lovastatine est un substrat du CYP3A4) et les effets indésirables sont identiques à ceux des statines (toxicité musculaire et hépatique). Le contrôle limité de la composition de ces suppléments (teneur en monacoline K, présence de la citrinine cancérigène)[2], notamment pour les préparations disponibles dans les magasins d'aliments naturels et sur Internet, continue de susciter des inquiétudes.

En 2016, le Conseil Supérieur de la Santé belge a suivi l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France, et proposé d'interdire la commercialisation des préparations à base de levure de riz rouge comme complément alimentaire et de considérer ces produits comme des médicaments et de les évaluer et les réglementer comme tels[3]. Toutefois, cet avis n'a jusqu'à présent pas encore été suivi.

Sources spécifiques

1 Missault L, Herans MP, Van de Borne P. Position paper red yeast rice . Symposium Cardio '18. Belgische Cardiologische Liga. Sur: https://domusmedica.be/sites/default/files/images/stories/allerlei/2018/201806-Position_paper_MPS_Congres18_Cardio_A4_RV.PDF

2 De Backer G. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. Eur J Prev Cardiol 2017;24:1429-30. doi10.1177/2047487317716500

3 Avis du Conseil Supérieur de la Santé N° 9312. Compléments alimentaires à base de «"evure de riz rouge". Février 2016. Sur: https://www.health.belgium.be/fr/avis-9312-levure-de-riz-rouge

Actualités

Nouvelle formule d'Euthyrox® disponible à partir du 1er juin 2019: quelles sont les catégories de patients à surveiller?

Une nouvelle formule de l'Euthyrox® (lévothyroxine), plus stable et dépourvue de lactose, sera bientôt disponible. Le matériel RMA[1] diffusé par la firme et approuvé par l'AFMPS recommande un contrôle de la TSH d'office chez certains patients:

- 6 à 8 semaines après le passage à la nouvelle formule chez
  - les patients atteints de cancer de la thyroïde
  - les patients avec maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou troubles du rythme)
  - les enfants
  - les personnes âgées
  - toute personne pour qui l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre lors de l'initiation thérapeutique.
- 4 semaines après le passage à la nouvelle formule chez les femmes enceintes.

La dose et le moment de la prise ne doivent pas être modifiés à priori. Il est important de ne pas revenir à l'ancienne formule, une fois la nouvelle formule débutée.

Avis du CBIP: La bioéquivalence moyenne ne suffit pas à rassurer quant à l'interchangeabilité entre l'ancienne et la nouvelle formule de la thyroxine. Il pourrait être prudent d'envisager d'élargir cette recommandation de suivi de la TSH à l'ensemble des patients concernés par le switch. Si des symptômes évoquant une hypo- ou une hyperthyroïdie apparaissent dans le décours du changement de formule, il faut dans tous les cas envisager la possibilité que ceux-ci ont été provoqués par ce changement.

À partir du 1er juin, une nouvelle formule de l'Euthyrox® (lévothyroxine de la firme Merck) sera disponible, l'ancienne formule disparaissant à cette même date. L'objectif de cette modification de formule est d'offrir une meilleure stabilité de la substance active durant toute la durée de conservation du produit. Le lactose, un excipient à effet notoire, a également été supprimé (remplacé par le mannitol). Des études de biodisponibilité ont démontré la bioéquivalence (on parle de bioéquivalence moyenne, voir plus loin) entre l'ancienne et la nouvelle formule.

Historique en France

En France, courant 2017, le passage à la nouvelle formule de cette même médication a donné lieu à un nombre exceptionnel de notifications d'effets indésirables. Une enquête mandatée par *l'agence nationale pour la sécurité de la chaîne alimentaire* (ANSM)[2] n'a pas démontré de risque différent à ce qui était attendu à priori (en terme de nature et gravité d'effets indésirables). Des déséquilibres thyroïdiens en lien avec le passage à la nouvelle formule ont pu être mis en évidence mais pas de façon systématique. Le rapport conclut donc à l'importance d'une bonne communication envers les patients et les prestataires de soins, et suggère une attention particulière aux catégories de patients à risque, dans le but de minimiser le risque de voir se développer à l'avenir un phénomène similaire de notifications exceptionnellement nombreuses. Un effet amplificateur lié aux médias a également été évoqué pour expliquer ce phénomène.

Cette enquête a confirmé que les déséquilibres thyroïdiens étaient possible lors du passage à la nouvelle formule mais ils ont été rares: le rapport mentionne des notifications d'effets indésirables chez 0,59% de l'ensemble des patients qui ont été exposés à la nouvelle formule. Les effets indésirables graves, attribuables potentiellement à la nouvelle formule sont restés exceptionnels. Par ailleurs, le profil d'effets indésirables a été similaire entre l'ancienne et la nouvelle formule, sans mise en évidence de nouveaux effets indésirables attribuables à la nouvelle formule. Parmi les patients évalués pour lesquels des valeurs de TSH avant et après la modification de formule étaient disponibles, 2/3 avaient des valeurs de TSH normales, 23% étaient hypothyroïdiens et 10% hyperthyroïdiens. La fréquence de signalement inattendue pourrait être attribuée en partie à un effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux.

Le journal *Le Monde* est revenu récemment sur ces événements[3] et mentionne un article d'opinion rédigé par un biostatisticien[4] qui déplore que *l'Agence Européenne des Médicaments* (EMA), se contente de recommander des études de bioéquivalence moyennes (voir plus loin), menées dans une population saine, et que les autorités nationales de santé se contentent des résultats de ces études. Dans le cadre de modification de formulation de médicaments (SWITCH obligatoire), en particulier lorsque ceux-ci sont à marge thérapeutique-toxique étroite, certains auteurs tels que Concordet et ses collègues[4] estiment que les cliniciens devraient pouvoir disposer d'études de bioéquivalence individuelles. Selon leur opinion, avec un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite, les études de bioéquivalence moyenne ne garantissent pas, pour chaque individu soumis à ce produit dit "bioéquivalent", une concentration individuelle stable lui évitant de ressentir des effets liés à des perturbations de concentration. Concordet et ses

collègues[4] ont analysé les chiffres de l'étude de bioéquivalence rendus disponibles par l'ANSM. Ils montrent que plus de la moitié des sujets testés se situent en dehors des seuils de bioéquivalence prédéfinis pour la lévothyroxine, suggérant une interaction sujet/formulation, autrement dit: chaque patient réagit différemment à la modification de la formulation du médicament (autre excipient). Ils évoquent une possible influence osmotique du mannitol, choisi pour remplacer le lactose dans cette nouvelle formule.

- Une étude de bioéquivalence moyenne donne la garantie que la biodisponibilité des 2 produits est équivalente, sur des paramètres pharmacocinétiques (la *Cmax* et L'*AUC*). On utilise ce type d'études par exemple pour évaluer si un médicament générique est suffisamment similaire à la molécule originale. La bioéquivalence est établie dès lors que la biodisponibilité moyenne (la moyenne des paramètres pharmacocinétiques mesurés) des 2 produits est comparable et que le rapport entre ces moyennes reste en dedans de marges prédéfinies. Ces marges sont plus étroites lorsque la marge thérapeutique-toxique de la molécule est étroite elle-même [voir aussi Répertoire chapitre 6.5. et Folia février 2010]. La bioéquivalence signifie en principe également l'équivalence clinique, mais pour les médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite, des variations faibles chez certaines personnes peuvent parfois faire en sorte que l'efficacité clinique ne soit pas équivalente. En effet, si la variabilité inter-individuelle reste confinée aux marges prédéfinies, même étroites, la variabilité intra-individuelle peut néanmoins rester suffisante pour donner lieu à des plaintes chez le patient.
- L'analyse des données issues de l'étude de bioéquivalence moyenne disponibles sur le site de l'ANSM montre que la variation intra-individuelle dans les paramètres pharmacocinétiques mesurés est en dehors des limites prédéfinies chez plus de la moitié des patients.
- On sait que le moment de la prise, et la prise d'autres médicaments ou d'aliments influencent l'effet de la lévothyroxine (on recommande la prise le matin, à jeun et sans autres médicaments, 30 minutes avant le repas pour cette raison). Le mannitol est un excipient osmotique qui pourrait éventuellement interférer dans l'absorption de la thyroxine.

Conclusion du CBIP

Nous avions déjà attiré l'attention sur ce le fait que le switch entre 2 produits à marge thérapeutique-toxique étroite (dont fait partie la lévothyroxine), même s'ils sont bio-équivalents, nécessitait une prudence accrue (voir Folia Juillet 2014).

En ce qui concerne le switch obligatoire vers une nouvelle formulation de la spécialité Euthyrox®, à la lumière de la publication de Concordet[4], et des événements qui se sont présentés en France, le CBIP est d'avis qu'un contrôle encore plus systématique que ce qui est proposé dans le RMA serait peut-être prudent. Le CBIP estime qu'un contrôle TSH pourrait être envisagé chez tous les patients concernés par le switch, ou du moins, dans tous les cas, si des symptômes évoquant une hypo- ou une hyperthyroïdie apparaissent dans le décours du changement de formule, il est important d'envisager la possibilité que ceux-ci ont été provoqués par ce changement.

Sources spécifiques

1 Matériel RMA concernant la nouvelle formule d'Euthyrox® (levothyroxine) comprimés: suivi des patients au cours du changement de formule. https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/E/Euthyrox/euthyrox_hcp_fr.pdf

2 1.ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué (11/10/2017) https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique/(language)/fre-FR

3 Le Monde. Levothyrox: l'exigence de la transparence.https://www.lemonde.fr/idees/article/2019/04/05/levothyrox-l-exigence-de-la-transparence_5446160_3232.html

4 Concordet D, Gandia P, Montastruc JL, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 2019. https://doi.org/10.1007/s40262-019-00747-3

Actualités

Médicaments et remboursement: les décisions ministérielles et les rapports d'évaluation de la CRM maintenant disponibles sur le site Web de l'INAMI

La Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) de l'INAMI évalue les dossiers soumis par les firmes pharmaceutiques concernant le remboursement des médicaments (demandes de remboursement ou de modification des conditions de remboursement existantes). Les décisions ministérielles (chaque demande donne lieu à une décision ministérielle) et les synthèses des rapports d'évaluation définitifs approuvés par la CRM sont maintenant publiées sur le site Web de l'INAMI. Il s'agit des décisions et rapports approuvés après le 1er janvier 2019.
Pour plus d'informations, voir www.inami.fgov.be > Programmes web > Remboursement de médicaments: Décisions ministérielles et rapports d'évaluation de la CRM, ou cliquez ici.

Nouveautés médicaments

Informations récentes mai 2019

Nouveautés en première ligne
- doxylamine + pyridoxine
- sémaglutide

Nouveautés en médecine spécialisée
- immunoglobulines humaines anti-cytomégalovirus

Nouveautés en oncologie
- abémaciclib
- durvalumab
- irinotécan sous forme liposomale

Suppressions
- cromoglycate sodique
- dompéridone suspension pédiatrique
- phénoxyméthylpénicilline

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en première ligne

doxylamine + pyridoxine (Navalit®)

Positionnement et avis du CBIP L'association **doxylamine + pyridoxine** (**Navalit®**, chapitre 12.4.1.3) est proposée pour traiter les nausées et vomissements de la grossesse en cas d'échec des mesures conservatrices. La doxylamine (non disponible en monothérapie en Belgique) et la pyridoxine sont utilisées depuis longtemps *"off-label"* en monothérapie dans cette indication. Il n'est pas prouvé que l'association de ces principes actifs soit plus efficace que chacun des composés ou que d'autres antiémétiques. Il n'y a pas d'indice d'un effet néfaste sur le fœtus. Le Navalit® n'est pas remboursé (situation au 1er mai 2019) et est plus coûteux que les autres options conseillées (méclozine, métoclopramide, dompéridone). Pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse, voir aussi Folia mars 2012. Le CBIP estime que ce médicament est une option dans la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse.

Le Navalit® est une nouvelle association à base de doxylamine (antihistaminique H_1) et de pyridoxine (vitamine B_6). Ces 2 molécules font depuis longtemps partie des traitements proposés pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse, bien qu'ils soient utilisés *"off-label"* dans cette indication. La doxylamine n'était plus sur le marché depuis 1997.

Indication selon le RCP "traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse chez l'adulte qui ne répond pas au traitement conservateur". Le Navalit® n'a pas l'indication "hyperemesis gravidarum".

Efficacité

- Une Revue Cochrane de 2015 a identifié une étude montrant plus d'efficacité de l'association doxylamine + pyridoxine par rapport au placebo.
- Il n'est pas prouvé que l'association de ces 2 principes actifs soit plus efficace que chacun des composés en monothérapie. Aucune étude comparative avec d'autres antiémétiques n'a été trouvée.[1]

Innocuité

- Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions du Navalit® sont principalement liés à l' effet sédatif et anticholinergique de la doxylamine (voir 12.4.1 Antihistaminique H_1, et Intro 6.2.3 Effets indésirables anticholinergiques).
- Une diminution de la dose est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale .
- Des données épidémiologiques sur plusieurs milliers de femmes n'ont pas montré d'accroissement du risque de malformations fœtales. En cas de prise peu avant l'accouchement, une surveillance du nouveau-né est conseillée.[2-6]

Posologie 2 gélules le soir pour les nausées matinales. Si nécessaire, ajout d'une gélule matin et midi.

Coût 22,40€ pour 24 comprimés, non remboursé (au 1er mai 2019)

sémaglutide (Ozempic®)

Positionnement et avis du CBIP Le **sémaglutide (Ozempic® ▼**, chapitre 5.1.6) est un nouvel incrétinomimétique (analogue du GLP-1) à injection hebdomadaire. Il ne présente pas de plus-value par rapport aux autres incrétinomimétiques. Son efficacité et son coût sont similaires. Associé à l'insuline, il semble exposer à plus de risque de complications de rétinopathie diabétique que le placebo. Pour une analyse des nouvelles recommandations de traitement dans le diabète de type 2, voir Folia mai 2019.

Indication selon le RCP "Chez l'adulte pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique; en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, ou en association avec d'autres médicaments destinés au diabète".

Efficacité

- Le sémaglutide, comme les autres incrétinomimétiques, est efficace pour contrôler la glycémie et peut permettre de réduire le poids.
- Le sémaglutide a une efficacité similaire à l'exénatide, un autre incrétinomimétique, et à l'insuline glargine. Il semble un peu plus efficace que le dulaglutide, un autre incrétinomimétique, sur l'HbA_1c (-0,4%) et le poids (-2 à -3kg).
- Les affirmations sur un effet positif au niveau cardiovasculaire sont à prendre avec précaution. Elles se basent sur des études qui, notamment selon leurs auteurs, ne sont pas suffisamment puissantes pour démontrer une supériorité.[7,8]
- Pour la place des incrétinomimétiques dans la prise en charge du diabète de type 2 et les affirmations sur un effet protecteur cardiovasculaire, voir Folia mai 2019 "ADA/EASD-analyse".

Innocuité

- Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions sont ceux des analogues du GLP-1 (voir5.1.6 Incrétinomimétiques).
- Certaines données montrent une aggravation d'une rétinopathie diabétique pré-existante lors de l'ajout de sémaglutide à l'insuline versus placebo. Ceci pourrait être dû à une baisse rapide de l'HbA_1c, et était déjà mentionné dans le RCP de certaines insulines. Une étude avec le liraglutide avait aussi mis en évidence une aggravation de la rétinopathie diabétique (voir Folia février 2017).[9-11]
- Selon le RCP, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Posologie 0,25 à 1 mg par semaine en injection sous-cutanée

Coût 112,51€ pour un mois de traitement, remboursé en

Nouveautés en médecine spécialisée

immunoglobulines humaines anti-cytomégalovirus (Megalotect®)

Positionnement L'**immunoglobuline humaine anti-CMV** (**Megalotect ®**, hoofdstuk 12.2.5), a pour indication la prophylaxie des manifestations cliniques d'une infection à CMV chez les patients sous thérapie immunosuppressive, en particulier les patients transplantés.

Innocuité

- L'administration d'immunoglobulines en intraveineuse expose à un risque de thrombo-embolie, insuffisance rénale aiguë, anémie hémolytique, syndrome de méningite aseptique et réaction d'hypersensibilité.[12]

Posologie voir RCP

Coût 917€/50 ml, non remboursé (au 1er mai 2019)

Nouveautés en oncologie

abémaciclib (Verzenios®)

Positionnement L'**abémaciclib** (**Verzenios®▼** chapitre 13.7) est un antitumoral inhibiteur de protéines kinases à prise orale proposé dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, seul ou en association avec une hormonothérapie. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements actifs.

Innocuité

- Ses effets indésirables sont principalement ceux des antitumoraux : troubles gastro-intestinaux et perte d'appétit, fatigue, neutropénie, infections. Une thrombo-embolie est possible, ainsi qu'une augmentation des sécrétions lacrymales, dysgueusie, vertiges, élévation des enzymes hépatiques.
- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- L'abémaciclib est substrat du CYP3A4 et inhibe la P-gp.[13]

Coût 4049€ pour un mois de traitement, non remboursé (au 1er mai 2019)

durvalumab (Imfinzi®)

Positionnement Le **durvalumab** (**Imfinzi® ▼**, chapitre 13.6) est un anticorps monoclonal utilisé comme antitumoral pour le traitement du cancer des bronches non à petites cellules. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements actifs.

Innocuité

- Les effets indésirables sont principalement ceux des anticorps monoclonaux : fièvre, réactions immuno-médiées : pneumopathie, hépatite, colite, endocrinopathies (en particulier problèmes thyroïdiens), néphrite, éruptions cutanées. De la dysphonie, des sueurs nocturnes, myalgies, oedèmes périphériques, dysurie, augmentation des enzymes hépatiques et de la créatinine sériques sont fréquemment décrits.
- Une adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ne semble pas nécessaire.
- Aucune interaction médicamenteuse n'est à prévoir.[14]

Coût environ 650€/mois, non remboursé (au 1er mai 2019)

irinotécan sous forme liposomale (Onivyde®)

Positionnement L'**irinotécan sous forme liposomale** (**Onivyde®**, chapitre 13.4.1) est proposé comme traitement du cancer du pancréas en progression. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements actifs.

Innocuité

- Les principaux effets indésirables sont la fatigue, neutropénie, diarrhée et vomissements.[15]
- Il est recommandé de surveiller l'hémogramme, l'apparition de syndrome cholinergique sur diarrhée (rhinite, sialorrhée, sudation, bradycardie, myosis, hyperpéristaltisme), réactions allergiques, thrombo-embolies, pneumopathie interstitielle, insuffisance hépatique.
- La prudence est conseillé en cas d'insuffisance hépatique.[16]
- L'irinotécan est un substrat du CYP3A4.

Coût 840€/10ml non remboursé (au 1er mai 2019)

Suppressions

cromoglycate sodique (Lomudal®)

Le **cromoglycate sodique à inhaler** (**Lomudal®**, chapitre 4.1.9) est retiré du marché. Il était utilisé dans l'asthme, dans lequel sa place était limitée. D'autres traitements sont mieux éprouvés et recommandés (voir 4.1 Asthme et BPCO).

dompéridone suspension pédiatrique (Motilium susp. Pédiatrie®)

Le dompéridone sous forme de suspension à usage pédiatrique(**Motilium susp. Pédiatrie®**, chapitre 3.4.1) est retiré du marché. Des données récentes concernant son rapport bénéfice-risque avaient amené à restreindre son utilisation chez les enfants (voir Bon à savoir avril 2019).

phénoxyméthylpénicilline (Peni-Oral®)

La **phénoxyméthylpénicilline** (**Peni-Oral®**, chapitre 11.1.1.1.1) est retirée du marché au 1er mai 2019. Il est toujours possible de l'obtenir en préparation magistrale, mais des aspects pratiques (notamment le coût de la matière première) rendent sa prescription compliquée (voir Folia juin 2016). Selon le guide BAPCOC, la phénoxyméthylpénicilline avait encore 2 indications: la pharyngite bactérienne aiguë si des antibiotiques étaient nécessaires, et la cellulite et l'érysipèle en cas de suspicion clinique d'infection à streptocoque. Dans les 2 cas, des alternatives sont possibles: le céfadroxil pour la pharyngite bactérienne (mais qui possède un spectre anti-bactérien beaucoup plus large), et la flucloxacilline pour les infections cutanées (qui était le 1er choix dans ce cas).

Sources spécifiques

1 Doxylamine/pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy, DTB 2019;57:38-41.

2 Navalit®, Résumé des Caractéristiques du Produit

3 Femmes enceintes et médicaments oraux des nausées-vomissements modérés . La Revue Prescrire août 2013, 358, 595-600

4 Nausées ou vomissements bénins liés à une grossesse, La Revue Prescrire, actualisation avril 2018

5 Briggs, Drugs in pregnancy and Lactation

6 CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, www.lecrat.fr

7 Ozempic®-EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf

8 Semaglutide (Ozempic)- Another Injectable GLP-1 Receptor Agonist for Type 2 Diabetes, Med Lett Drugs Ther. 2018 Jan 29;60(1539):19-21

9 Ozempic®, Résumé des Caractéristiques du Produit

10 Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT-2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2. La Lettre Médicale, mars 2019, 42 (24), 186-8

11 Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy, Diabetes Obes Metab. 2018 Apr; 20(4): 889–897.

12 Megalotect®, Résumé des Caractéristiques du Produit

13 Verzenios®, Résumé des Caractéristiques du Produit

14 Imfinzi®, Résumé des Caractéristiques du Produit

15 En bref: Liposome d'irinotécan (Onivyde) contre le cancer du pancréas, La Lettre Médicale juillet 2016, 40, 38

16 Onivyde®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Pharmacovigilance

La dompéridone contre-indiquée chez les enfants et chez les adolescents pesant moins de 35 kg

Dans une nouvelle Flash VIG-news (11/04/2019), l'Agence fédérale des médicaments belge (AFMPS) rapporte que l'utilisation de dompéridone chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents pesant moins de 35 kg n'est plus approuvée en raison d'un manque d'efficacité.

En raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies, un certain nombre de mesures restrictives lors de la prescription de dompéridone avaient déjà été prises en 2014 [voir Folia avril 2014 et Bon à savoir du 28/08/14]. A cette époque, une étude sur l'efficacité chez l'enfant était exigée par les autorités de santé européennes. Cette étude a été interrompue prématurément en raison de la constatation d'un manque d'efficacité. Ces résultats négatifs et le rapport bénéfice/risque défavorable ont maintenant mené à la contre-indication de l'utilisation de la dompéridone chez les enfants de moins de 12 ans et les adolescents pesant moins de 35 kg.

Pour plus d'informations, voir le Flash VIG-news (11/04/2019) et le Dear Healthcare Professional Communication (10/04/2019) sur le site Web de l'AFMPS.

Pharmacovigilance

Alemtuzumab - Restriction de l'utilisation pour des raisons de sécurité

Suite à de nouveaux effets indésirables, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a lancé une réévaluation du rapport bénéfice/risque d'alemtuzumab (Lemtrada®) pour le traitement de la sclérose en plaques. Cela concerne les effets secondaires cardiovasculaires (y compris les cas mortels) et les effets indésirables à médiation immunitaire (hépatite auto-immune et lymphohistiocytose hémophagocytaire). Des informations supplémentaires sont disponibles via la communication directe avec les professionnels de la santé (Direct Healthcare Professional Communication - DHPC).

Colophon

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

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.