FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Arrêt des antidépresseurs: attention particulière à propos des symptômes de sevrage

Des manifestations de sevrage surviennent chez environ la moitié des personnes qui arrêtent progressivement la prise d'antidépresseurs. Elle sont souvent graves et peuvent durer plusieurs mois. Par conséquent, elles sont parfois considérées à tort comme un signe de rechute ou de réponse thérapeutique insuffisante.

Acide valproïque: résultats d'une enquête menée par l'AFMPS concernant les connaissances des risques en période de grossesse

FOCUS

La contraception d'urgence: état de la question

Le lévonorgestrel et le dispositif intra-utérin cuivré constituent le premier choix dans le cadre d'une contraception d'urgence.

Données insuffisantes pour démontrer l'effet bénéfique des suppléments d'acides gras polyinsaturés sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires

Deux grandes études randomisées et trois *Cochrane Reviews* ne montrent aucun effet bénéfique d'un apport accru en acides gras polyinsaturés (y compris les acides gras oméga-3 et oméga-6) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Sur base des données actuellement disponibles, les suppléments d'acides gras polyinsaturés n'ont pas leur place dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

Prévention primaire du cancer: l'acide acétylsalicylique

La balance bénéfice/risque de l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire du cancer est négative. Plus de données sont nécessaires pour déterminer la place d'un IPP associé à l'acide acétylsalicylique dans la prévention du cancer en cas d'œsophagite de Barrett.

L'utilisation des ISRS chez les jeunes adultes: les NHG-standaarden "Dépression" et "Anxiété"

Les ISRS augmentent le risque de comportement suicidaire chez les jeunes adultes. Pour cette raison, les *NHG-standaarden* "Dépression" et "Anxiété" recommandent d'être particulièrement prudent.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- Prastérone (vaginal) (Intrarosa®)
- Ezétimibe + rosuvastatine (Myrosor®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- Risankizumab (Skyrizi®)

Nouveautés en oncologie

- inotuzumab ozogamicine (Besponsa®,▼)

Suppressions

- olaratumab

Autres modifications

- Disponibilité limitée de l'amoxicilline pour voie i.m. et i.v. (Clamoxyl sol. inj./perf.®)
- Remboursement des facteurs de coagulation

Nouvelles indications

- dapagliflozine

PHARMACOVIGILANCE

Gliflozines (SGLT2-inhibiteurs) et signal de risque de gangrène de Fournier

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

La contraception hormonale d'urgence peut, depuis un certain temps déjà, être obtenue en pharmacie sans ordonnance. Ceci renforce le rôle du pharmacien qui est de bien informer de manière à ce que la contraception d'urgence soit correctement utilisée. Il est nécessaire que les médecins et pharmaciens connaissent bien les avantages et les limites des différentes formes de contraception d'urgence hormonale et non hormonale et qu'ils puissent consulter aisément ces informations. Cela leur permet de donner des conseils appropriés à une patiente qui est émotionnellement vulnérable et moins ouverte à des considérations rationnelles. Ce numéro des Folia accorde une attention particulière sur la place des différentes méthodes de contraception d'urgence.

La morbidité et la mortalité cardiovasculaires constituent une menace importante pour la santé. C'est pourquoi il est nécessaire de fournir des informations correctes sur la place des éventuelles mesures préventives. La prise de suppléments d'acides gras polyinsaturés, souvent coûteux, ne présente pas d'avantages dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. Cette affirmation est étayée dans le présent numéro.

Des données solides sont nécessaires pour déterminer le rôle que l'acide acétylsalicylique peut avoir dans la prévention du cancer. Selon les données actuellement disponibles, la balance bénéfice/risque de l'acide acétylsalicylique pour la prévention primaire du cancer colorectal est négative. Pour la prévention primaire d'autres cancers, les données sont contradictoires.

Focus

La contraception d'urgence: état de la question

Dans le cadre d'une contraception d'urgence, le dispositif intra-utérin (DUI) cuivré est la méthode la plus efficace.
Le lévonorgestrel et l'ulipristal ont une efficacité comparable lorsqu'ils sont pris dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non protégé. Sur la base des données disponibles, il n'est pas possible d'affirmer que l'ulipristal est plus efficace que le lévonorgestrel dans un délai de 3 à 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé. L'ulipristal présente quelques désavantages par rapport au lévonorgestrel: son recul d'innocuité est moindre et il est plus onéreux. En outre, les progestatifs diminuent l'efficacité de l'ulipristal. De ce fait, l'ulipristal n'est pas recommandé lorsqu'un progestatif a été utilisé au cours des 7 derniers jours. Pour la même raison, un délai minimal de 5 jours entre la prise d'ulipristal et l'instauration ou la reprise d'une contraception hormonale est recommandé.
Le CBIP est d'avis que le lévonorgestrel constitue le premier choix dans le cadre d'une contraception d'urgence dans un délai de 3 jours après le rapport sexuel non protégé, pour autant que l'ovulation n'ait pas encore eu lieu. Passé ce délai de 3 jours ou en cas de doutes sur la période d'ovulation, le dispositif intra-utérin (DIU) cuivré est le premier choix. L'ulipristal est une alternative au DIU cuivré et peut être pris jusqu'au 5e jour suivant le rapport sexuel non protégé, pour autant que l'ovulation n'ait pas encore eu lieu.
Chez les femmes en surpoids, le DIU cuivré et l'ulipristal constituent le premier choix.

Il existe trois méthodes de contraception d'urgence en Belgique:

- Un traitement hormonal par le lévonorgestrel (prise unique de 1,5 mg dans les 3 jours suivant le rapport sexuel non protégé).
- Un traitement hormonal par l'ulipristal (prise unique de 30 mg dans les 5 jours suivant le rapport sexuel non protégé).
- La mise en place d'un dispositif intra-utérin cuivré (dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé). Cette méthode nécessite une consultation chez un médecin formé dans la pose de DIUs (gynécologues, médecins dans les centres de planning familial), mais est la plus efficace.[1-3]

Efficacité

Dispositif intra-utérin cuivré

Le DIU cuivré est la méthode la plus efficace. Il prévient la fertilisation et l'implantation. Il constitue donc le premier choix lorsque le rapport sexuel non protégé a eu lieu pendant ou après l'ovulation, ou en cas de doutes sur la période d'ovulation. Il peut être mis en place jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé.[2,3]

- En tenant compte des délais d'administration recommandés, le taux de grossesse après la mise en place d'un DIU cuivré est estimée à < 0,1%, tandis que pour l'ulipristal et le lévonorgestrel ce taux est à 1-2% et 0,6-2,6% respectivement.[2]
- Selon les recommandations du FSRH[2] la mise en place d'un dispositif intra-utérin cuivré est possible au-delà de 5 jours après un rapport sexuel non protégé, tant que l'implantation n'a pas encore eu lieu.

Contraception hormonale d'urgence: lévonorgestrel et ulipristal

Plus une contraception hormonale d'urgence est prise rapidement après un rapport sexuel non protégé, moins il y a de risques de grossesse. L'ulipristal et le lévonorgestrel inhibent ou retardent l'ovulation via la suppression du pic d'hormone lutéinisante. De ce fait, **la contraception hormonale d'urgence n'est pas efficace si elle est prise pendant ou après l'ovulation.**

Selon les notices et les RCP, le délai de prise du lévonorgestrel est de 3 jours et celui de l'ulipristal est de 5 jours après un rapport sexuel non protégé. Le lévonorgestrel et l'ulipristal ont une efficacité comparable lorsqu'ils sont pris dans les 3 jours. Il n'est pas clair si l'ulipristal est réellement plus efficace que le lévonorgestrel entre le 3e et le 5e jour.[4-8] Davantage d'études de bonne qualité sont nécessaires pour pouvoir le confirmer. Au-delà du 3e jour et jusqu'au 5e jour, le dispositif intra-utérin cuivré est le premier choix de par son efficacité supérieure.[1,2] L'ulipristal peut être une alternative (conformément au RCP).[7,8]

- Une étude[4] de *non-infériorité*, randomisée et contrôlée en double aveugle, compare l'efficacité d'une prise unique de 50 mg d'ulipristal (N.B. la spécialité belge EllaOne® est dosée à 30 mg) et d'une prise de 1,5 mg de lévonorgestrel (deux prises de 0,75 mg à 12 heures d'intervalle, aussi efficace qu'une prise unique de 1,5 mg, qui est la posologie des spécialités belges à base de lévonorgestrel) dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non-protégé (n = 1.672). Le taux de grossesses est comparable: 0,9% (IC à 95% 0,2-1,6) avec l'ulipristal vs. 1,7% (IC à 95% 0,8-2,6) avec le lévonorgestrel (marge de non-infériorité = 2%). **L'efficacité dans un délai de 5 jours n'a malheureusement pas été étudiée**.
- Une autre étude[5] de non-infériorité, randomisée, en simple aveugle, compare l'efficacité d'une prise unique de 30 mg d'ulipristal et d'une prise unique de 1,5 mg de lévonorgestrel, dans un délai de **5 jours** suivant un rapport sexuel non protégé (n = 1.696). Ici aussi, le taux de grossesse est comparable: 1,6% (IC à 95% 1-3) pour l'ulipristal vs. 2,6%, (IC à 95% 1,7-3,9) pour le lévonorgestrel (Marge de non-infériorité = 1%, OR = 0,68, IC 95% 0,35-1,31). Cette étude a été financée par HRA Pharma, la firme commercialisant EllaOne®.
- Des méta-analyses[5,6] de ces deux études montrent un taux de grossesse plus faible avec l'ulipristal. Le délai de prise après le rapport sexuel non protégé était de 3 jours dans la première analyse[5] (2 études, 1,4% vs. 2,2% ; OR = 0,58, IC à 95% 0,33-0,99 ; p = 0,046) et de 5 jours dans la deuxième[6] (1 étude, 1,3% vs. 2,2%, IC à 95% 0,8-2,2% ; RR 0,59, IC à 95% 0,35-0,99). Une limite de ses méta-analyses est que les études incluses diffèrent en termes de posologies et de délais de prise et ont des marges de non-infériorité différentes. **Il n'est donc pas possible de conclure qu'une prise unique de 30 mg d'ulipristal est plus efficace qu'une prise unique de 1,5 mg de lévonorgestrel dans un délai 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé**.[1,6,7]

Innocuité

DIU cuivré

Le DIU cuivré n'est sujet à aucune interaction médicamenteuse et ses effets indésirables consistent principalement en des douleurs au moment de l'insertion, des infections et des menstruations plus importantes, plus longues et plus douloureuses principalement pendant les trois premiers mois suivant l'insertion [voir chapitre 6.2.3.].

Contraception hormonale d'urgence: lévonorgestrel et ulipristal

Le lévonorgestrel et l'ulipristal ont un profil d'innocuité semblable [voir chapitre 6.2.4.] et sont en grande partie sujets aux mêmes interactions médicamenteuses [voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.]. Leur efficacité peut diminuer en cas de prise d'inducteurs enzymatiques CYP3A4 (e.a. millepertuis, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, ...) au cours des 4 dernières semaines. Dans ce cas, la mise en place d'un DIU cuivré est le premier choix. Une double dose de lévonorgestrel est envisageable mais son efficacité est peu étayée. La prise d'une double dose d'ulipristal n'est pas recommandée [voir Folia janvier 2017].[2] L'ulipristal présente quelques inconvénients par rapport au lévonorgestrel:

- Le recul sur son innocuité est moindre qu'avec le lévonorgestrel.[7]
- Un comprimé d'ulipristal est plus onéreux qu'un comprimé de lévonorgestrel.
- Il y a un antagonisme d'effet entre les contraceptifs (estroporgestatifs et progestatifs) et l'ulipristal.[2,10] De ce fait,
  - l'ulipristal n'est pas recommandé si un progestatif a été utilisé dans les 7 jours précédents[2]
  - Il est recommandé d'attendre au moins 5 jours après la prise d'ulipristal avant de reprendre ou d'instaurer une contraception hormonale et d'utiliser une méthode contraceptive barrière pendant 2 semaines, jusqu'à ce que la contraception hormonale fasse effet.[1,2]
  - Lors de la prise de lévonorgestrel comme contraception d'urgence, la contraception hormonale peut être reprise ou instaurée directement après, moyennant dans ce cas-ci aussi une méthode contraceptive barrière.[2]
    Si aucune contraception hormonale n'est utilisée, une méthode contraceptive barrière est indispensable dès la prise de la contraception d'urgence (lévonorgestrel ou ulipristal) jusqu'aux prochaines menstruations.[9,11,12]
- L'ulipristal n'est pas recommandé chez les femmes souffrant d'asthme sévère sous corticothérapie car il peut diminuer l'effet des glucocorticoïdes.[2,9,11]

Contraception d'urgence et surpoids

Chez les femmes en surpoids, l'efficacité du lévonorgestrel peut être compromise et le DIU cuivré ou l'ulipristalconstituent le premier choix.[1-3]

Avis du CBIP

Sur la base des données disponibles, le lévonorgestrel constitue le premier choix dans le cadre d'une contraception d'urgence dans les 3 premiers jours suivant un rapport sexuel non protégé, pour autant que l'ovulation n'ait pas encore eu lieu. Passé ce délai de 3 jours, ou en cas de doutes sur la période d'ovulation, le dispositif intra-utérin (DIU) cuivré est le premier choix. Dans la pratique, l'utilisation de cette méthode est plus compliquée que les méthodes hormonales dont l'accessibilité et le mode d'administration sont bien plus faciles. L'ulipristal est une alternative au DIU cuivré et peut être pris jusqu'au 5^{e} jour suivant le rapport sexuel non protégé, pour autant que l'ovulation n'ait pas encore eu lieu. Chez les femmes en surpoids, le DIU cuivré ou l'ulipristal constituent le premier choix.

Sources spécifique

1 Ulipristal versus Levonorgestrel for Emergency Contraception: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Guidelines. CADTH; 2018. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).

2 FSRH guideline : Emergency contraception. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2017.

3 Choice of contraceptives. The Medical Letter, 2018; 1557: 167-8.

4 M. Creinin et al. Progesterone Receptor Modulator for Emergency Contraception: A Randomized Controlled Trial. Obstetrics & Gynecology, 2006 ; 108 : 1089–1097. doi:10.1097/01.AOG.0000239440.02284.45.

5 Glasier et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet, 2010 ; 375:555-562. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60101-8.

6 J. Shen et al. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019 ; 1: CD001324. doi:10.1002/14651858.CD001324.pub6.

7 Prescrire en Questions: contraception postcoïtale : ulipristal plus efficace que lévonorgestrel ? La Revue Prescrire 2018 ; 38 : 469-70

8 Contraception orale d'urgence: ulipristal disponible sans ordonnance. La Revue Prescrire 2015 ; 35 : 500.

9 Résumé des Caractéristiques du Produit EllaOne®

10 Substance(s): ulipristal. Guide interactions médicamenteuses de La Revue Prescrire 2019 ; 1153-4.

11 Farmacotherapeutisch Kompas. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/

12 Martindale, The Complete Drug Reference, version en ligne (consultée le 04/06/19).

Focus

Données insuffisantes pour démontrer l'effet bénéfique des suppléments d'acides gras polyinsaturés sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires

Les experts et les directives recommandent la consommation d'acides gras polyinsaturés pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Certaines études anciennes ont constaté un bénéfice limité des suppléments d'acides gras oméga-3 sur des critères d'évaluation forts dans des populations spécifiques (après un infarctus du myocarde, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque), mais cela n'a pas pu être confirmé dans des études et méta-analyses plus récentes.
Deux études de grande envergure, publiées fin 2018, sur les suppléments d'acides gras oméga-3 (combinaison d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA)) dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires n'ont démontré aucun avantage des suppléments d'acides gras oméga-3 par rapport au placebo. Dans une troisième étude, portant sur une population présentant un risque cardiovasculaire plus élevé, une monopréparation contenant un dérivé de l'EPA à dose plus élevée (icosapent éthyl, non disponible en Belgique) a toutefois montré un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Cela s'est fait au prix d'une augmentation légèrement non significative des hémorragies graves et d'une incidence significativement plus élevée de nouvelles fibrillations auriculaires dans le groupe traité avec le supplément d'acides gras oméga-3. La mortalité totale n'a pas été influencée.
Trois *Cochrane Reviews* sur respectivement les acides gras oméga-3, les acides gras oméga-6 et les acides gras polyinsaturés en général n'ont trouvé aucune preuve d'un effet bénéfique des acides gras polyinsaturés dans la prévention des maladies cardiovasculaires.
D'après les données actuellement disponibles, les suppléments d'acides gras polyinsaturés n'ont pas leur place dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

Un apport accru en acides gras polyinsaturés (y compris les acides gras oméga-3 et oméga-6) a un effet bénéfique sur le profil lipidique dans le sang. Les experts et les directives recommandent la consommation d'acides gras polyinsaturés pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Ils précisent rarement si cette prise doit se faire uniquement par le biais de l'alimentation ou également par le biais de suppléments. Quelques études anciennes sur les suppléments d'acides gras oméga-3 ont constaté un bénéfice limité sur des critères d'évaluation forts dans des populations spécifiques (après un infarctus du myocarde, chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque), mais cela n'a pas pu être confirmé dans des études et méta-analyses plus récentes (voir Folia juin 2013). En décembre 2018, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a donc décidé que les médicaments à base d'acides gras oméga-3 ne peuvent plus être considérés comme efficaces dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires après un infarctus du myocarde (décision confirmée en mars 2019 après réexamen à la demande de certains fabricants).[1]

Nouvelles études

Fin 2018, deux nouvelles grandes études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, avec des suppléments d'acides gras oméga-3 de composition identique à la seule préparation enregistrée en tant que médicament en Belgique (Omacor®: 1 g d'acides gras oméga-3 dont 460 mg d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et 340 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA), à prendre une fois par jour), ont été publiées. Elles ne montrent pas d'avantage des suppléments d'acides gras oméga-3 par rapport au placebo dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires dans la population générale (étude VITAL)[2] ou chez des personnes diabétiques (étude ASCEND)[3].

Une troisième étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo[4] a été menée auprès d'une population présentant un risque cardiovasculaire plus élevé (patients atteints de maladies cardiovasculaires existantes (70% de la population étudiée) ou patients diabétiques présentant des facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires), déjà sous traitement par statine. Une préparation à dose plus élevée contenant uniquement un dérivé de l'EPA (2 g d'icosapent éthyl (Vascepa®), 2 fois par jour, non disponible en Belgique) a démontré un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo sur un critère d'évaluation primaire composé de mortalité et de morbidité cardiovasculaires (réduction absolue du risque de 4,8% ; NNT: 21 sur une durée d'étude moyenne de 4,9 années). La mortalité totale n'a pas été influencée. On a observé une augmentation légèrement non significative des saignements majeurs (2,7% dans le groupe icosapent éthyl contre 2,1% dans le groupe placebo, p = 0,06) et une augmentation significative des hospitalisations pour fibrillation auriculaire et flutter auriculaire nouvellement apparus (NNH 100 sur une durée d'étude moyenne de 4,9 ans) dans le groupe traité avec le supplément en acides gras oméga-3 par rapport au groupe placebo. L'utilisation d'huile minérale comme placebo pourrait avoir eu une influence négative sur l'absorption de médicaments et sur le profil lipidique dans le groupe placebo et pourrait avoir légèrement faussé les résultats de l'étude en faveur de l'icosapent éthyl[5].

Trois *Cochrane Reviews* sur respectivement les acides gras oméga-3[6], les acides gras oméga-6[7] et les acides gras polyinsaturés en général[8] (principalement sous forme de suppléments, mais aussi par l'alimentation) n'ont révélé, fin 2018, aucun effet bénéfique de ces acides gras polyinsaturés dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. Cependant, les études incluses ont montré une hétérogénéité importante en termes de population étudiée, et la plupart des études étaient de courte durée (voir aussi la discussion détaillée dans Minerva[9]).

Avis du CBIP

Des études randomisées ne fournissent que peu de preuves d'un effet bénéfique d'un apport accru en acides gras polyinsaturés sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. La plupart des études ont été menées avec des suppléments d'acides gras polyinsaturés. Il n'est pas facile d'étudier l'augmentation de l'apport alimentaire. Etant donné que certains acides gras oméga-3 sont des acides gras essentiels (ne pouvant pas être produits par le corps lui-même) et qu'il existe des indices que leur apport par le Belge moyen est trop faible, les conseils alimentaires concernant l'apport en acides gras polyinsaturés restent maintenus.
En ce qui concerne les suppléments, la position du CBIP reste inchangée: sur la base des données actuellement disponibles, les suppléments d'acides gras polyinsaturés actuellement disponibles en Belgique n'ont pas leur place dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et l'innocuité des préparations à doses plus élevées, comme celles à base d'icosapent éthyl, et leur place dans la prévention cardiovasculaire.

Sources spécifiques

1 European Medicines Agency. EMA confirms omega-3 fatty acid medecines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack. Via: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines (Last updated: 29/03/2019).

2 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med 2019;380:23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403

3 Bowman L, Matham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989

4 Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792

5 Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. N Engl J Med 2019;380:89-90. doi:10.1056/NEJMe1814004

6 Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub4

7 Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, Rees K, Brainard JS et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD011094. doi: 10.1002/14651858.CD011094.pub4

8 Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, Brainard JS, Wang X et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. Art. No.: CD012345. doi: 10.1002/14651858.CD012345.pub3

9 Claus B, Laekeman G. L'importance des acides gras polyinsaturés (oméga 3 et oméga 6) dans la prévention des affections cardiovasculaires : faits et mythes. Minerva 2019;18:24-6. https://www.minerva-ebp.be/FR/Analysis/594

Focus

Prévention primaire du cancer: l'acide acétylsalicylique

La place de l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire du cancer est controversée. Il existe des preuves d'un effet bénéfique sur l'incidence du cancer colorectal et la mortalité qui y est associée. Toutefois, compte tenu des données actuellement disponibles, la balance bénéfice/risque de l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire du cancer colorectal reste négative. Pour la prévention primaire d'autres cancers, les données sont contradictoires.

Plusieurs études observationnelles attribuent des propriétés préventives à un certain nombre de médicaments utilisés depuis des années pour des indications autres que la prévention du cancer. Dans cet article, nous tâchons de déterminer la place de l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire du cancer en nous basant sur les données issues de RCT.

Cancer colorectal

Il existe quelques preuves d'un effet préventif du cancer colorectal par l'administration quotidienne d'acide acétylsalicylique. Deux RCT plus anciennes, dans lesquelles l'acide acétylsalicylique était administré tous les deux jours, ne montrent aucun effet préventif sur **l'incidence du cancer colorectal**.[1,2] Deux méta-analyses ultérieures ont inclus des RCT dans lesquelles l'acide acétylsalicylique est administré quotidiennement. Ces études montrent que l'acide acétylsalicylique diminue le risque d'**incidence de cancer colorectal**[3,4] et de **mortalité qui y est associée**[4]. Une faible dose (75 mg) d'acide acétylsalicylique pourrait suffire à cet effet.[4] Dans ces analyses, il est important de faire une distinction entre la durée du traitement et le nombre d'années de suivi, étant donné que l'effet protecteur de l'acide acétylsalicylique est associé aux deux. Dans une méta-analyse, l'effet protecteur n'est visible qu'après 10 ans de suivi et le bénéfice est le plus important lorsque la durée du traitement est d'au moins 5 ans.[3] Par ailleurs, l'intensité de l'effet protecteur est associée à l'observance thérapeutique.[3] Les auteurs de ces méta-analyses ne signalent pas les effets indésirables de l'acide acétylsalicylique.

Incidence du cancer colorectal

- Dans une méta-analyse[3] de 2007, l'incidence du cancer colorectal est de 2,5% dans le groupe acide acétylsalicylique (300-1.200 mg) contre 3,4% dans le groupe témoin avec un HR de 0,74 (IC à 95% 0,56 à 0,97). Lors d'une durée de traitement de ≥ 5 ans, l'incidence est de 2,5% contre 3,8% avec un HR de 0,63 (IC à 95% 0,47 à 0,85).
- Une méta-analyse de 2010[4] (75-1.200 mg), avec un suivi des données pendant 20 ans, rapporte un HR de 0,76 (IC à 95% 0,60 à 0,96) pour l'incidence du cancer du côlon. Pour le cancer du rectum, ceci n'est significatif que pour une durée de traitement de ≥ 5 ans : HR 0,58 (IC à 95% 0,36 à 0,92).

Pour une dose plus faible d'acide acétylsalicylique (75-300 mg), il existe une réduction absolue du risque de 1,21% (HR 0,75 (IC à 95% 0,56 à 0,97)). Lors d'une durée de traitement de ≥ 5 ans, ce pourcentage passe à 1,55% (HR 0,62 (IC à 95% 0,43 à 0,94)).

Mortalité spécifique au cancer

La méta-analyse de 2010[4] rapporte un HR de 0,65 (IC à 95% 0,48 à 0,88) pour la mortalité liée au cancer du côlon. Pour le cancer du rectum, ceci n'est significatif que pour une durée de traitement de ≥ 5 ans avec un HR de 0,47 (IC à 95% 0,26 à 0,87).
Pour des doses plus faibles (75 à 300 mg) d'acide acétylsalicylique, il existe une réduction absolue du risque de 1,36% (HR 0,61 (IC à 95% 0,43 à 0,87)) pour la mortalité liée au cancer colorectal. Lors d'une durée de traitement de ≥ 5 ans, ce pourcentage passe à 1,76% (HR 0,48 (IC à 95% 0,30 à 0,77)).

Autres cancers

Pour d'autres types de cancer, les observations sont contradictoires. Dans le cas de l'**incidence** de cancers multiples, aucun effet protecteur n'a été démontré avec l'acide acétylsalicylique.[3,5] Une méta-analyse montre un risque plus faible de **mortalité spécifique au cancer**, en particulier dans les cancers gastro-intestinaux.[6] Cet effet favorable est associé au nombre d'années de suivi et à la durée du traitement, mais pas à la posologie de l'acide acétylsalicylique (à partir de 75 mg). Une légère diminution de la **mortalité totale** est également rapportée. Deux autres méta-analyses, par contre, ne rapportent aucun effet protecteur pour la **mortalité spécifique au cancer** ni pour la **mortalité totale**.[5,7]

Commentaires

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte lors de l'interprétation de toutes ces données:

- Aucune des RCT discutées n'a été conçue pour étudier la prévention du cancer, mais ont initialement été réalisées dans le cadre de la prévention cardiovasculaire. Par conséquent, les résultats ne peuvent pas être généralisés.
- Le taux d'abandons dans ces études était élevé.
- Dans le groupe acide acétylsalicylique, on s'attend à davantage de saignements gastro-intestinaux, avec de ce fait peut-être plus de coloscopies et de polypectomies.
- Les adaptations du style de vie sont maintenant davantage encouragées et les programmes de dépistage du cancer colorectal n'étaient pas disponibles au moment de la plupart des études. Cela peut réduire l'effet préventif potentiel de l'acide acétylsalicylique.
- Enfin, il convient de noter que les effets indésirables de l'acide acétylsalicylique ne sont pas toujours signalés. Le risque de saignements (graves) est clairement accru dans les méta-analyses qui en font état.

Prévention du cancer de l'œsophage en cas d'œsophagite de Barrett

L'étude récente Aspect est la première RCT à fournir une meilleure compréhension de la valeur des IPP et l'acide acétylsalicylique dans la prévention du cancer de l'œsophage chez les patients atteints d'œsophagite de Barrett.[8] Une dose élevée d'IPP associé à l'acide acétylsalicylique offre une meilleure protection qu'une faible dose d'IPP sans acide acétylsalicylique pour le critère d'évaluation primaire composé (mortalité totale, cancer de l'œsophage et dysplasie de haut grade). Ceci pour une durée de traitement d'au moins 9 ans. Il y a eu peu d'effets indésirables graves liés à l'acide acétylsalicylique (1,3%). Cependant, il n'y a pas d'effet protecteur si l'on ne considère que le critère d'évaluation 'cancer de l'œsophage' dans les analyses secondaires. Une autre remarque générale est que la dose d'acide acétylsalicylique utilisée est relativement élevée (300-325 mg).

Les patients ont été randomisés entre une dose élevée d'IPP avec ou sans acide acétylsalicylique et une faible dose d'IPP avec ou sans acide acétylsalicylique. Le critère d'évaluation primaire est composé de la mortalité totale, du cancer de l'œsophage et de la dysplasie de haut grade. L'ajout d'acide acétylsalicylique ne donne pas une meilleure protection. Cependant, l'acide acétylsalicylique a un effet bénéfique lorsqu'aucun AINS n'est utilisé pendant l'étude. Une dose élevée d'IPP est plus efficace qu'une faible dose d'IPP (NNT 34). La valeur ajoutée de l'acide acétylsalicylique à une dose élevée d'IPP est de 38% pour le critère d'évaluation primaire, mais elle n'est pas statistiquement significative.

Conclusion du CBIP

Le CBIP est d'avis qu'avec les données actuellement disponibles, l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandé pour la prévention du cancer colorectal en raison d'une balance bénéfice/risque incertaine. Ceci est d'autant plus vrai pour la prévention du cancer en général.

Sources spécifiques

1 Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. Ann Intern Med 1998;128:713–20.
2 Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294(1):47-55.
3 Flossmann E, Rothwell PM 2007. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007;369:1603-13.
4 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet 2010;376(9754):1741-50.
5 Haykal T, Barbarawi M, Zayed Y, et al. Safety and efficacy of aspirin for primary prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145(7):1795-1809
6 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011;377(9759):31-41.
7 Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172(3):209-16.
8 Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): A randomised factorial trial. Lancet 2018;392:400.

Focus

L’utilisation des ISRS chez les jeunes adultes: les NHG-standaarden "Dépression" et "Anxiété"

Les NHG (*Nederlands Huisartsen Genootschap*)*-standaarden* révisés "Dépression"[1] et "Anxiété"[2] recommandent d’être particulièrement prudent chez les jeunes adultes (18 - 25 ans) lors de la prescription d’inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La raison en est le risque accru de comportement suicidaire. Il est recommandé (1) d’évaluer le risque de suicide avant de prescrire un ISRS, (2) d’instaurer le traitement à la moitié de la dose de départ recommandée chez l’adulte et (3) d’assurer une surveillance attentive, comprenant entre autres des contrôles hebdomadaires pendant le premier mois après le début du traitement. Selon les *NHG-standaarden*, les ISRS restent cependant le premier choix si des médicaments sont indiqués en cas de dépression ou d’anxiété. Chez les patients présentant un risque suicidaire accru, les ISRS sont nettement préférables aux antidépresseurs tricycliques (ATC): ces derniers présentent des risques plus importants en cas de surdosage.
Contexte: Le groupe de travail des *NHG-standaarden* a réévalué un certain nombre d’études et de méta-analyses (toutes anciennes) sur le risque de comportement suicidaire lié aux antidépresseurs. Sur la base des données disponibles, le groupe de travail conclut que les antidépresseurs chez les jeunes adultes augmentent le risque de comportement suicidaire (c.-à-d. suicide, tentative de suicide, préparation au suicide). Après l’âge de 25 ans, les antidépresseurs n’augmenteraient plus ce risque. La plupart des données concernent l’utilisation des ISRS dans la dépression. Le risque de comportement suicidaire lié aux antidépresseurs en cas de troubles anxieux n’a pas été suffisamment étudié mais, par mesure de prudence, le groupe de travail recommande les mêmes précautions.

Commentaire du CBIP

Le CBIP soutient la recommandation d’être particulièrement prudent chez les jeunes adultes. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions valides à propos du risque de comportement suicidaire lié aux antidépresseurs à partir des études disponibles. Ce problème est vrai tant pour les jeunes adultes que pour les enfants et les adolescents. Les essais randomisés contrôlés n’ont pas été conçus pour étudier ce risque et la qualité de la notification d’effets indésirables est problématique. Les études d’observation, par contre, ont des problèmes connus de biais et de facteurs confondants. [Voir aussi Folia de mars 2006 (à propos des antidépresseurs chez l’adulte), Folia d’août 2006 (à propos des antidépresseurs chez l’enfant), Folia de novembre 2015 (sur la ré-analyse de "Study 329" avec la paroxétine comme antidépresseur chez les adolescents), [3] en [4]].

Sources spécifique

1 NHG-Standaard Depressie (Standaard M44; april 2019). Viahttps://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/depressie

2 NHG-Standaard Angst (Standaard M62; april 2019). Viahttps://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/angst

3 Geneesmiddelen-geïnduceerde depressie en suïcidaliteit. Geneesmiddelenbulletin 2015;49:64-70 (klikhier)

4 Suïcidaliteit en geweld bij antidepressiva: een meta-analyse van onderzoek bij gezonde vrijwilligers. Geneesmiddelenbulletin 2016;50:129-30 (klikhier)

Actualités

Arrêt des antidépresseurs: attention particulière à propos des symptômes de sevrage

Des universitaires de différents pays demandent dans le BMJ de revoir les messages sur l'arrêt progressif des antidépresseurs dans la directive du NICE sur la dépression[1]. Selon une revue systématique récente (2018), environ la moitié des patients éprouveraient des manifestations de sevrage lors de l'arrêt progressif des antidépresseurs. Dans presque un cas sur deux, les manifestations de sevrage sont graves. Elles durent souvent plusieurs mois et même plus d'un an chez un certain nombre de patients. En revanche, la directive du NICE stipule que les manifestations de sevrage sont généralement légères et ne durent pas plus d'une semaine, ce qui ne correspond plus aux preuves scientifiques. Par conséquent, les médecins interprètent souvent à tort les manifestations de sevrage comme preuve de rechute ou de réponse thérapeutique insuffisante, avec pour résultat la reprise de l'antidépresseur, une augmentation de la dose ou le passage à un autre antidépresseur. Les patients trouvent également que les médecins ne reconnaissent pas suffisamment les problèmes pouvant être associés à l'arrêt progressif des antidépresseurs et qu'ils ne les accompagnent pas suffisamment pendant l'arrêt progressif.

Dans l'article des Folia d'avril 2019 sur l'arrêt progressif des antidépresseurs nous recommandons un arrêt progressif plus lent lorsque le patient présente beaucoup de manifestations de sevrage. L'article paru dans le BMJ confirme que les patients peuvent avoir des réactions très différentes à cet arrêt progressif. Cela souligne l'importance d'un bon suivi et d'une flexibilité suffisante lors de l'application de schémas d'arrêt progressif. Un accompagnement psychologique peut augmenter les chances de succès, mais les possibilités sont souvent limitées. Lors de l'administration d'un antidépresseur il est également important qu'un médecin informe le patient des problèmes pouvant survenir lors de la diminution ou de l'arrêt d'un antidépresseur.

1 Davies J, Read J, Hengartner MP, et al. Clinical guidelines on antidepressant withdrawal urgently need updating. BMJ 2019;365:l2238 doi:10.1136/bmj.l2238 (Published 21 May 2019).

Actualités

Acide valproïque: résultats d'une enquête menée par l'AFMPS concernant les connaissances des risques en période de grossesse

L'AFMPS a publié le 25 juin 2019 les résultats d'une enquête réalisée auprès des utilisatrices d'acide valproïque, afin d'évaluer leur connaissance des risques liés à la prise de ce médicament pendant la grossesse.[1] L'objectif était d'évaluer les mesures de prévention mises en œuvre en 2018 pour éviter l'exposition in utero à l'acide valproïque. Il ressort de l'enquête (1) qu'environ un quart des participantes n'a pas connaissance des risques tératogènes et développementaux pour l'enfant à naitre; (2) que le matériel éducationnel prévu pour les patientes n'est pas suffisamment distribué et utilisé; (3) qu'un tiers des participantes utilisait l'acide valproïque pour une indication ne figurant pas dans le RCP (essentiellement la migraine).
L'AFMPS prendra de nouvelles mesures pour limiter l'exposition in utero à l'acide valproïque, et sensibiliser les utilisatrices au risque tératogène.

Commentaire du CBIP

Vu le risque tératogène lié à l'acide valproïque, des mesures de précaution strictes s'imposent pour éviter l'exposition in utero, mais comme le révèle l'enquête, elles ne sont pas suffisamment appliquées. Dans les Folia de juin 2018, les nouvelles mesures restrictives étaient abordées. Dans le Répertoire, vous pouvez consulter le matériel éducationnel au niveau des spécialités contenant de l'acide valproïque, en cliquant sur le symbole .

Sources spécifiques

1 AFMPS: Valproate: connaissance des risques associés à la prise pendant la grossesse - Résultats de l'enquête 2018 de l'AFMPS. Via https://www.afmps.be/fr/news/valproate_connaissance_des_risques_associes_a_la_prise_pendant_la_grossesse_resultats_de

Nouveautés médicaments

Informations récentes août 2019

Nouveautés en première ligne
- prastérone (vaginal)
- ézétimibe + rosuvastatine

Nouveautés en médecine spécialisée
- risankizumab

Nouveautés en oncologie
- inotuzumab ozogamicine

Suppressions
- olaratumab

Autres modifications
- Disponibilité limitée de l'amoxicilline pour voie i.m. et i.v.
- remboursement des facteurs de coagulation

Nouvelles indications
- dapagliflozine

▼: 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

Prastérone (vaginal) (Intrarosa®)

Positionnement. La prastérone (déhydroépiandrostérone, DHEA, chapitre 6.3.6) est proposée dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées ayant des symptômes modérés à sévères (dyspareunie, sécheresse vaginale,...). Son efficacité n'a été comparée que versus placebo dans des groupes sélectionnés de femmes ménopausées. **Le CBIP est d'avis** que le bénéfice clinique de la prastérone sur l'amélioration de ces symptômes est modeste et que d'avantage d'études sont nécessaires pour déterminer son innocuité à long terme et la place exacte de la prastérone par rapport aux traitements standards.

La prastérone, ou déhydroépiandrostérone ou DHEA, est un stéroïde naturel précurseur des hormones sexuelles masculines (testostérone) et, dans une moindre mesure, féminines (estradiol).

Indication selon le RCP. La prastérone (Intrarosa®) est indiquée dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée présentant des symptômes modérés à sévères.

Efficacité. Les résultats des études disponibles montrent que l'efficacité clinique de la prastérone dans le traitement local de la dyspareunie (le symptôme le plus fréquent) liée à l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées est modeste. Aucune comparaison n'a été faite avec les traitements standards (gel lubrifiant vaginal ou œstrogènes par voie locale ou systémique). Les études portent sur des femmes ménopausées canadiennes et américaines, ce qui ne permet d'extrapoler les résultats vers la population belge.[1,2]

Deux études ont comparé l'efficacité de la prastérone versus placebo, sur base de trois critères d'évaluation pharmacodynamiques (incluant l'index de maturation vaginale et la modification du pH vaginal) et un critère d'évaluation clinique (l'amélioration de la dyspareunie, échelle subjective allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères), évaluée par les patientes). Les patientes incluses dans les études étaient canadiennes ou américaines. En raison de différences culturelles pouvant influer sur la prise en charge de la ménopause et sur l'activité sexuelle des femmes ménopausées, les résultats de ces études ne peuvent pas être simplement extrapôlées à la population belge. Aucune précision n'a été apportée sur la différence de composition entre les ovules placebo et ceux contenant la prastérone, alors que ceci peut influencer le pouvoir lubrifiant de l'ovule. On manque également de données sur l'utilisation antérieure d'autres médicaments ayant la même indication.
La prastérone s'est montrée supérieure au placebo sur l'amélioration des critères d'évaluation pharmacodynamiques après 12 semaines. En ce qui concerne l'amélioration de la dyspareunie après 12 semaines, la prastérone s'est également montrée supérieure mais l'effet dans le groupe placebo était non négligeable et beaucoup plus élevé qu'attendu : amélioration de 1,27 - 1,42 points pour la prastérone versus 0,87 - 1,06 pour le placebo sur un score de base de 2,57 – 2,56 (résultats statistiquement significatifs). Le bénéfice supplémentaire de la prastérone par rapport au placebo est donc de 0.40 – 0.35 points seulement (p=0,013 et 0,0002 respectivement). La signification clinique de ce bénéfice n'est pas claire.
Pour permettre d'évaluer correctement l'efficacité de la prastérone sur la dyspareunie, des études comparatives avec les traitements standards sont nécessaires.[1,2]

Innocuité. Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des écoulements vaginaux, infection des voies urinaires, dysplasie cervicale, perte ou gain de poids. Les autres effets indésirables, moins fréquents, sont acné, érythème, hypertrichose, céphalées, hypertension.[1,3] Actuellement, on ne dispose pas de données sur l'innocuité à long terme de la prastérone par voie vaginale. Vu les taux de DHEA décelables dans le sang, des effets androgéniques et estrogéniques systémiques (e.a. augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire, risque thromboembolique), ne sont pas à exclure. La prastérone a les mêmes contre-indications que les estrogènes utilisés dans la ménopause (voir Répertoire chapitre 6.3.1.).

Posologie. La posologie est d'un ovule (6,5 mg de prastérone) une fois par jour, au coucher.[2,3]

Coût. Une boite de 28 ovules coûte 29,28 €.

Ezétimibe + rosuvastatine (Myrosor®)

Positionnement. Bien que l'association de deux molécules dans une même spécialité peut augmenter l'observance thérapeutique, le bénéfice clinique de cette troisième association d'une statine avec l'ézétimibe (chapitre 1.12.8) n'est pas prouvée. En effet, on ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (morbidité, mortalité) concernant l'ajout d'ézétimibe à la rosuvastatine.

Indication selon le RCP. Myrosor® est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire chez l'adulte, contrôlé de façon appropriée par les substances individuelles administrées à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe.

Coût. Un traitement de 3 mois coûte 54,64 €, soit un peu moins cher que les deux spécialités séparées.

Nouveautés en médecine spécialisée

Risankizumab (Skyrizi®)

Positionnement. Le risankizumab (Skyrizi®, chapitre 12.3.2.2.) est efficace dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis chez l'adulte. Des données indiquent une efficacité supérieure à celle de l'adalimumab et l'ustékinumab mais on manque de données sur son innocuité à long terme.
Le CBIP est d'avis que le risankizumab est une option valable dans le traitement du psoriasis mais ne constitue pas le traitement biologique de premier choix vu le manque de recul sur son innocuité à long terme.

Le risankizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 23.

Indication selon le RCP. Le risankizumab est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez l'adulte qui peut recevoir un traitement systémique.

Efficacité. Le risankizumab semble être plus efficace qu'un placebo, que l'ustékinumab et que l'adalimumab dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis chez l'adulte[4], mais des études supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

4 études randomisées et contrôlées en double aveugle[5] ont comparé l'efficacité du risankizumab par rapport à

	sPGA 0 of 1*	PASI 90**
• Un placebo (1 étude, n=507, 16 semaines):	83% vs. 7%	73% vs. 2%
• L'ustékinumab (2 études, n=506 et n=491, 16 semaines, groupe placebo):	87,8% vs. 63% (placebo 7,8%) 83,7% vs. 61,6% (placebo 5,1%)	75,3% vs. 42% (placebo 4,9%) 74,8% vs. 47,5% (placebo 2%)
• L'adalimumab (1 étude, n=605, 16 semaines, pas de groupe placebo):	83,7% vs. 60,2%	72,4% vs. 47,4%

p<0,001 pour tous les résultats
*sPGA : static Physician's Global Assessment. 0 = absence de lésions ; 1 = absence quasi complète de lésions.
** Psoriasis Area and Severity Index. PASI 90 = Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 90 % du score PASIt.

Innocuité. Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des céphalées, fatigue, réactions au site d'injection, infection des voies respiratoires supérieures et dermatomycoses. Comme pour les autres agents biologiques, un test de dépistage de la tuberculose doit être réalisé avant d'initier le traitement par le risankizumab. Pour le moment, on manque de données sur l'innocuité à long terme du risankizumab.[4,5]

Posologie. La posologie recommandée est de deux injections sous-cutanées (2 seringues par conditionnement, 150 mg au total) aux semaines 0 et 4 et ensuite toutes les 12 semaines. Avant l'injection, il est conseillé de laisser les seringues à température ambiante pendant 15 à 30 minutes, à l'abri de la lumière (dans l'emballage d'origine).[4]

Coût. Deux injections coûtent 3 180,17 €.

Nouveautés en oncologie

inotuzumab ozogamicine (Besponsa®,▼)

Positionnement. L'inotuzumab ozogamicine (Besponsa®, chapitre 13.6., médicament orphelin) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD22 conjugué à un antibiotique cytotoxique, utilisé en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseurs B chez l'adulte, en rechute ou réfractaire.

Innocuité. L'inotuzumab ozogamicine peut induire une toxicité hématologique (p.ex. thrombocytopénie, neutropénie), des troubles gastro-intestinaux et des réactions liées à la perfusion, mais moins fréquemment que les autres chimiothérapies ayant la même indication. Les autres effets indésirables fréquents consistent en des céphalées, infections, hausse des enzymes hépatiques, maladie veino-occlusive hépatique et hémorragies, entre autres au niveau du système nerveux central (1%) et du système digestif (5%).
Il est conseillé d'éviter de vacciner avec des vaccins vivants au moins 2 semaines avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à restauration du taux de lymphocytes B après le dernier cycle de traitement.
L'inotuzumab ozogamicine peut allonger l'intervalle QT ; la prudence est requise chez les patients avec antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou en présence de facteurs de risque (prise d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT, troubles électrolytiques,...) [voir aussi Répertoire, Intro.6.2.2.]. De ce fait, il est conseillé d'éviter son utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT.[6,7,8]

Coût. Un flacon coûte 10 568 €.

Suppressions

olaratumab

Le médicament anti-tumoral **Lartruvo®** (chapitre 13.6.), à base d'olaratumab, est retiré du marché dû à un manque d'efficacité thérapeutique. Ce médicament orphelin était utilisé, en association avec la doxorubicine, dans le traitement de certains sarcomes des tissus mous. La firme a envoyé un communiqué (DHPC) qui fournit de plus amples informations sur la raison de ce retrait.

Autres modifications

Disponibilité limitée de l'amoxicilline pour voie i.m. et i.v. (Clamoxyl sol. inj./perf.®)

La spécialité à base d'amoxicilline i.m./i.v. (Clamoxyl sol. inj./perf.®) n'est disponible que de manière limitée, et ce jusque fin 2019. L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et l'INAMI émettent dans ce cadre des recommandations pour les pharmaciens hospitaliers et les médecins spécialistes dans les hôpitaux. L'amoxicilline parentérale peut être importée de l'étranger (une prescription au nom du patient et une déclaration du médecin sont nécessaires), mais n'est pas remboursée dans ce cas-là.
Lire le communiqué de l'AFMPS du 08/07/2019.

Commentaire du CBIP
Il est regrettable que des médicaments essentiels, tels que l'amoxicilline i.m./i.v., ne soient disponibles que de manière limitée ou ne soient (temporairement) plus disponibles. La mise à disposition de ces médicaments fait pourtant partie des responsabilités sociales de l'industrie pharmaceutique.
Concernant l'importation de médicaments de l'étranger, voir Folia de septembre 2013.

Remboursement des facteurs de coagulation

Depuis le 1er juillet 2019, les conditions de remboursement de la plupart des facteurs de coagulation ont été modifiées dans le cadre du traitement des hémorragies liées à une carence en facteurs de coagulation. Pour obtenir le remboursement de ces médicaments, les patients doivent désormais consulter un médecin spécialiste dans un centre de référence de l'hémophilie. Plus d'info sur le site web de l'INAMI.

Nouvelles indications

dapagliflozine

La dapagliflozine (chapitre 5.1.8.) a reçu une nouvelle indication ; elle peut maintenant aussi être utilisée pour le traitement du « diabète de type 1 insuffisamment contrôlé, en complément d'un traitement par insuline, chez les patients dont l'IMC est ≥ 27 kg/m^2 , quand l'insuline seule ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat malgré une insulinothérapie optimale » (voir RCP). La posologie recommandée est de 5 mg une fois par jour.

Sources spécifiques

1 EMA EPAR-Assessment report Intrarosa®:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report_en.pdf
2 Prastérone alias DHEA (Intrarosa®) et atrophie vulvovaginale. La Revue Prescrire 2018 ; 38 : 648-651.
3 Prasterone for dyspareunie. The Medical Letter, 2017; 60: 149-150.
4 Risankizumab (Skyrizi) for Psoriasis. The Medical Letter 2019, 3;61:81-3
5 EMA EPAR-Assessment report Skyrizi®:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf
6 Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) – An Antibody-Drug Conjugate for ALL. The Medical Letter, 2018; 60:e90-91.
7 EMA EPAR-Assessment report Besponsa®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf
8 Inotuzumab ozogamicine - Besponsa°. Leucémie aiguë lymphoblastique chez les adultes : des greffes plus fréquentes, mais des effets indésirables mortels, Revue Prescrire 2018 ; 38 : 494-499

Sources générales

- Farmacotherapeutisch Kompas, disponible en ligne via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/
- British National Formulary, version en ligne consultée pour la dernière fois le 10/07/19.

Pharmacovigilance

Gliflozines (SGLT2-inhibiteurs) et signal de risque de gangrène de Fournier

La gangrène de Fournier (ou fasciite nécrosante du périnée) est une infection rare mais très sérieuse, affectant la zone des organes génitaux externe et du périnée. Elle nécessite une prise en charge rapide (antibiothérapie à large spectre et débridement chirurgical). Elle est associée à une morbi-mortalité importante. Depuis la mise sur le marché des gliflozines en 2013, plusieurs cas concomitants à leur usage ont été notifiés.[1-3]

L'EMA a demandé en janvier 2019, que les RCPs soient adaptés pour l'ensemble des médicaments de la classe thérapeutique des gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine, seuls ou en association à la metformine), pour attirer l'attention sur cet effet indésirable potentiel.[4] La rapidité du diagnostic et de la prise en charge est un élément clé pour réduire la mortalité associée à cette infection. En tant que prescripteur, il convient d'avoir conscience de ce risque. Face à une douleur, un gonflement, une irritation de la zone génitale ou périnéale, d'autant plus si ces signes s'accompagnent de fatigue, sensation de malaise ou fièvre, et/ou que la douleur locale semble disproportionnée par rapport aux lésions visibles, il faut envisager la possibilité d'une fasciite nécrosante et proposer une prise en charge rapide.

Sources spécifiques

1 FDA MedWatch - SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sglt2-inhibitors-diabetes

2 EMA/Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 01-04 October 2018. 31 October 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-october-2018_en.pdf

Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. Ann Intern Med. 2019 May 7. doi: 10.7326/M19-0085.

3 EMA/PRAC/826450/2018. New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26-29 November 2018 PRAC. January 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf

4 EMA/PRAC/826450/2018. New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Adopted at the 26-29 November 2018 PRAC. January 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-november-2018-prac-meeting_en.pdf

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.