FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande de vacciner les enfants et les adolescents contre les méningocoques des sérogroupes W et Y

Suite à une modification de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque, le Conseil Supérieur de la Santé recommande de vacciner les jeunes enfants et les adolescents contre les méningocoques des sérogroupes W et Y en utilisant un vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A,C,W et Y (Avis de juillet 2019). À ce jour, le vaccin contre le méningocoque de sérogroupe C reste le seul vaccin méningococcique qui soit mis à disposition gratuitement par les Communautés, et ce à l'âge de 13 à 15 mois (situation au 01/09/2019).

Étude CREDENCE: bénéfice rénal de la canagliflozine chez des patients avec néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie

L'étude CREDENCE a évalué les effets rénaux de la canagliflozine chez des patients atteints de néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie, et montre un bénéfice de la canagliflozine dans cette catégorie de patients.

Communiqué de l'AFPMS: possibilité d'erreurs lors de la préparation et de l'administration de solutions injectables à base de leuproréline à libération prolongée (Depo-eligard®)

L'AFMPS attire l'attention sur le risque d'erreurs lors de la préparation ou de l'injection de Depo-eligard® (leuproréline) et rappelle l'importance de connaître la méthode de préparation et d'administration de ce produit avant de l'utiliser. L'AFMPS encourage la notification de problèmes éventuels.

La mirtazapine dans les troubles du sommeil: efficacité non démontrée

La mirtazapine (ni aucun autre antidépresseur) n'a pas de place en première ligne dans le traitement de l'insomnie en dehors du contexte d'un trouble dépressif.

Impuretés dans les sartans: état de la situation

Suite à la découverte d'impuretés en juillet 2018, l'Agence européenne des médicaments oblige les fabricants de sartans à revoir leur procédé de fabrication d'ici avril 2021. Jusque-là, les impuretés dans les spécialités disponibles doivent rester inférieures aux seuils déterminés par l'EMA et ces spécialités peuvent continuer à être utilisées.

Mesures transitoires de prolongation du remboursement des médicaments personnalisés

Mesures transitoires à partir du 1er juillet 2019 pour le remboursement des médicaments personnalisés.

Durée de validité des prescriptions: ce qui change à partir du 1er novembre 2019

Sans mention spécifique du prescripteur, la durée de validité d'une prescription (papier ou électronique) sera précisément de 3 mois, tant pour son exécution que pour son remboursement.

FOCUS

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première

ligne

Dans le présent article, nous abordons: le problème de la résistance, la durée du traitement antibiotique et la nouvelle édition du guide des antibiotiques pour la pratique ambulatoire de BAPCOC (2019); et faisons référence à quelques modules d'apprentissage en ligne. Quelques articles récents, concernant les infections des voies respiratoires, sont brièvement abordés en fin d'article.

Bien conservée, la naloxone reste stable après sa date de péremption

Bien conservée, la naloxone reste stable pendant de nombreuses années après sa date de péremption.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- vaccin contre le méningocoque B (Trumenba®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- caplacizumab (Cablivi®▼)
- fluorescéine + oxybuprocaïne (Combiflure®)

Suppressions

- fluticasone à usage cutané (Cutivate®)

Autres modifications

- disponibilité thiopental
- gratuité du vaccin contre le papillomavirus humain chez les jeunes garçons

PHARMACOVIGILANCE

AINS: un facteur de risque d'aggravation d'infections bactériennes? Une étude française conduit à l'évaluation de ce signal au niveau européen

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Il y a vingt ans, la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC) a été créée parce que l'on avait constaté, depuis de nombreuses années déjà, que le problème de la résistance constituait une menace sérieuse et que des mesures concrètes s'imposaient d'urgence pour inverser la tendance. Aujourd'hui, force est de constater que le nombre d'organismes multirésistants circulants n'a fait qu'augmenter, et que les mesures prises à l'échelle mondiale sont insuffisantes. Cela fait penser aux changements climatiques, annoncés depuis longtemps déjà et devenant de plus en plus visibles, contre lesquels l'humanité a, là aussi, trop tardé à prendre les mesures nécessaires pour en limiter les conséquences graves. Les gens semblent croire naïvement que de graves menaces nous seront épargnées, jusqu'à ce qu'ils en ressentent les conséquences très concrètement dans leur propre vie. Toute personne qui joue un rôle dans les processus susceptibles d'influencer la résistance des micro-organismes doit assumer d'urgence sa responsabilité et se rendre compte que toute mesure pouvant avoir un effet bénéfique doit être prise. Les médecins et les pharmaciens ont un rôle important à jouer pour sensibiliser et veiller à ce que les antibiotiques soient utilisés de manière appropriée. Comme chaque année, nous donnons plus d'informations à ce sujet dans le numéro d'octobre des Folia.

Les changements épidémiologiques et la mise à disposition de nouveaux vaccins nécessitent une mise à jour régulière des recommandations en matière de vaccination. Puis il y a des réalités, telles que la disponibilité de moyens financiers, des considérations scientifiques et politiques, l'attitude de la population à l'égard de certaines mesures (notamment l'acceptation de la vaccination), qui vont contribuer à déterminer qui sera (ou pourra être) vacciné concrètement. Toute modification dans les recommandations concernant les calendriers de vaccination est influencée par les facteurs précités. Dans nos publications, nous nous efforçons autant que possible de traiter, de manière transparente, un certain nombre de facteurs que nous estimons importants et au sujet desquels nous trouvons suffisamment d'informations fiables. Nous sommes en effet convaincus qu'il est utile/nécessaire de soutenir intellectuellement les professionnels de la santé dans la détermination de leur méthode de travail afin de garantir des soins optimaux. Dans le présent numéro, nous nous focalisons sur l'évolution dans le domaine de la vaccination contre le méningocoque.

Focus

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Les messages généraux des précédents articles de Folia à ce sujet (toujours dans les numéros d'octobre) restent d'application. Les sujets suivants sont abordés cette année:

- le problème de la résistance;
- la durée du traitement antibiotique;
- la nouvelle édition du guide des antibiotiques pour la pratique ambulatoire de BAPCOC (2019) et quelques e-learning recommandés par la BAPCOC;
- quelques infos intéressantes (publications récentes sur les antibiotiques et les infections des voies respiratoires).

Problème de la résistance

- Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques (MDRO) constituent un défi pour tout professionnel de la santé. Dans un rapport (2019), le CSS fournit des outils pour limiter la transmission des MDRO dans les institutions de soins.
- Dans un rapport (2019), le KCE formule 21 recommandations pour une politique antibiotique plus rationnelle en Belgique. Le rapport plaide notamment en faveur d'une meilleure disponibilité d'anciens antibiotiques et de l'optimisation des modalités pratiques de la délivrance fractionnée dans les pharmacies publiques.

La Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC) a été créée en 1999 en réponse à la forte utilisation des antibiotiques. Des efforts importants ont été déployés depuis, en vue d'une politique antibiotique plus rationnelle, tant dans le secteur humain que dans le secteur vétérinaire (dans ce dernier cas, notamment sous les auspices de l'AMCRA, le Centre de connaissances belge concernant l'utilisation des antibiotiques et l'antibiorésistance chez les animaux[1]). Toutefois, la situation reste grave en ce qui concerne le problème de la résistance.

- L'émergence rapide de **germes multirésistants (*Multi Drug Resistant Organisms* ou MDRO)** constitue une menace générale pour la santé publique, et ce à l'échelle mondiale. Les MDRO constituent un groupe hétérogène de bactéries. Ils ont en commun qu'au fil des ans, par un usage excessif d'antibiotiques, ils ont développé une résistance aux principales classes d'antibiotiques.

  Les MDRO considérés comme pertinents pour la situation belge en 2019: les MRSA; *S. aureus* non sensible aux glycopeptides; *Enterococcus faecium* et *E. faecalis* résistants à la vancomycine (VRE); les entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre étendu (ESBL); les entérobactéries productrices de carbapénèmases (CPE); *P. aeruginosa* multirésistant (MDR Pa); *A. baumannii* multirésistant (MDR Ab).[2]

Les mesures de contrôle de la transmission des MDRO (l'hygiène des mains étant l'une des plus importantes) sont impératives pour les personnes sensibles (p.ex. en raison d'un affaiblissement, de plaies). Ces mesures, ainsi qu'une politique rationnelle de prescription d'antibiotiques, sont des piliers importants dans la lutte contre les MDRO. Dans un rapport (CSS n°9277, avril 2019)[2], le **Conseil Supérieur de la Santé** (CSS) fournit quelques outils pratiques pour limiter la transmission des MDRO dans les institutions de soins. Les MDRO ne se limitent certainement pas aux institutions de soins et émergent de plus en plus dans la communauté. Chaque professionnel de la santé a donc un rôle essentiel dans le contrôle de la propagation.

- Dans un rapport (KCE Reports 311A, 2019)[3], le **Centre fédéral d'expertise des soins de santé** (KCE) a formulé **21 recommandations pour améliorer la politique actuelle en matière d'antibiotiques**. Le rapport appelle notamment à améliorer la coopération entre les différents acteurs (approche "One Health"), à renforcer les programmes de gestion de l'utilisation des antimicrobiens, à investir dans les formations et à **améliorer la disponibilité d'anciens antibiotiques** : nous pensons à la phénoxyméthylpénicilline (Peni-Oral®), qui a été supprimée en mai 2019, et à l'amoxicilline pour utilisation i.m. et i.v. (Clamoxyl®), qui n'est actuellement disponible que de manière limitée. Le KCE préconise en outre que soient optimisées, dans le secteur ambulatoire, les modalités pratiques de la **délivrance fractionnée**, c'est-à-dire la délivrance du nombre exact de comprimés nécessaires pour la cure d'antibiotiques prescrite. Souvent, les tailles de conditionnement ne sont pas adaptées à la durée de traitement prescrite. Cela augmente le risque que les patients consomment le contenu de toute la boîte (et prennent donc plus de comprimés que la quantité prescrite), que les patients conservent leurs comprimés restants et les prennent plus tard en automédication, ou que l'excédent d'antibiotiques aboutisse dans l'environnement.[4] En Belgique, depuis 2006, les pharmaciens dans une officine ouverte au public sont autorisés à délivrer en fractions sous certaines conditions (par exemple si aucun conditionnement adapté à la durée du traitement n'est disponible). Toutefois, avant que cela ne soit réalisable de manière optimale dans la pratique, certaines

modalités pratiques doivent encore être réglées, notamment en ce qui concerne le prix et le remboursement. Ainsi, le patient paie actuellement le conditionnement complet même s'il est fractionné (situation au 01/09/2019).

- Selon les auteurs d'une *Perspective* dans *The New Engl J Med* , le modèle économique actuel pour le **développement de nouveaux antibiotiques**, qui est pourtant l'un des piliers de la lutte contre la résistance aux antibiotiques, est un échec. Ils préconisent un modèle dans lequel les antibiotiques seraient développés par des **organismes sans but lucratif**. Cela devrait notamment permettre que les faibles chiffres de vente prévus n'entravent pas le développement et que l'utilisation de l'antibiotique soit contrôlée efficacement après sa commercialisation.[5]
- Sur **www.antibioticguardian.com/french/**, une initiative de *Public Health England* soutenue par la BAPCOC, tout le monde, y compris les citoyens, est invité à s'engager pour aider à combattre la résistance aux antibiotiques.

Durée de l'antibiothérapie

Des chiffres britanniques révèlent que la surconsommation d'antibiotiques s'explique notamment par le dépassement de la durée de traitement recommandée.

- Comme nous le mentionnions déjà dans les Folia d'octobre 2017, la durée optimale d'un traitement antibiotique n'est souvent pas connue. Il en résulte que les recommandations sur la durée de traitement varient parfois d'un organisme à l'autre (national ou international). Une période de traitement trop longue n'offre aucun bénéfice en termes d'efficacité, tout en augmentant le risque d'effets indésirables et de développement de résistance.[4]
- Selon une étude britannique[6] en contexte ambulatoire (période 2013-2015), la surconsommation d'antibiotiques s'explique en grande partie par les traitements de trop longue durée (c'est-à-dire plus longs que ceux recommandés dans les directives). Dans cette étude, une durée de traitement plus longue que celle recommandée a été constatée dans le cas des infections des voies respiratoires surtout, mais pas seulement. Dans plus de 80% des prescriptions pour des cas de toux aiguë et de bronchite aiguë, de mal de gorge aigu, d'otite moyenne aiguë et d'exacerbation aiguë de BPCO, la durée de traitement prescrite était de 2 à 3 jours plus longue que celle recommandée (valeur médiane). Les résultats étaient comparables chez les adultes et les enfants, et la comorbidité n'affectait pas les résultats. On a calculé de manière générale (c.-à-d. pour toutes les indications), que si la durée de traitement recommandée dans les directives actuelles du NICE était respectée, le temps d'utilisation des antibiotiques serait réduit de 14 jours par 10 prescriptions. Le but de cette étude n'était pas d'examiner si les antibiotiques avaient été prescrits de manière justifiée. Il est probable que pour un certain nombre d'infections (des voies respiratoires), les antibiotiques n'étaient pas vraiment indispensables et que le nombre de jours d'utilisation inutile d'antibiotiques était donc encore beaucoup plus élevé.

Nouvelle édition du guide des antibiotiques (pratique ambulatoire) de BAPCOC, et e-learning

- En 2019 encore, la BAPCOC prévoit une nouvelle édition du **"Guide belge des traitements anti-infectieux dans la pratique ambulatoire"**. Nous y reviendrons plus en détail lorsque le guide sera publié.
- Les e-learning **"Moins d'antibiotiques en toute sécurité" et "GRACE INTRO"** (suite de "Moins d'antibiotiques en toute sécurité") peuvent aider les médecins généralistes à prescrire en toute sécurité moins d'antibiotiques aux adultes (soutenu par la BAPCOC entre autres; groupe cible: médecins généralistes; via www.e-learninghealth.be). La **formation en ligne "Hygiène des mains"** peut aider les prestataires de soins à réduire le risque de transmission de micro-organismes par une bonne hygiène des mains (soutenu par la BAPCOC entre autres; groupe cible: prestataires de soins; via www.e-learninghealth.be).

Quelques infos intéressantes (publications récentes sur les antibiotiques et les infections des voies respiratoires)

- Le **terme utilisé pour qualifier** une infection des voies respiratoires semble influencer le médecin dans sa décision de prescrire ou non un antibiotique. C'est le cas par exemple de la **sinusite**: dans une étude américaine, les médecins qui avaient le plus souvent prescrit des antibiotiques pour diverses infections des voies respiratoires, avaient plus fréquemment qualifié l'infection de "sinusite" que les médecins qui avaient prescrit le moins d'antibiotiques (59% contre 35%). L'auteur d'un commentaire dans le *NEJM Journal Watch* résume l'étude comme suit: "*I'm calling it sinusitis. Here's your antibiotic!*".[7]
- Selon l'auteur d'un commentaire dans le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, on peut s'interroger sur le bénéfice que représentent pour le médecin généraliste les **méthodes de diagnostic spécifiques axées sur l'étiologie**. L'auteur doute que le fait de connaître l'agent pathogène spécifique contribuera à une meilleure prise en charge, par exemple, du patient présentant un toux aiguë chez qui une infection des voies respiratoires inférieures est suspectée. Selon l'auteur, il s'agit plutôt de faire la distinction entre les infections sévères (pneumonie) et non sévères des voies respiratoires inférieures, quel que soit le pathogène éventuel. Il rejoint en cela la NHG-standaard "Acuut hoesten". L'auteur conclut comme suit: Dans la pratique, l'examen des infections des voies

respiratoires inférieures en première ligne se résume souvent à une consultation consciencieuse et à l'évaluation personnelle de la situation, jugée comme inquiétante ou non. Un diagnostic structurel de l'agent pathogène est alors rarement nécessaire.[8]

- Un article paru dans *La Revue Prescrire* (2019)[9] discute de l'approche en première ligne de la **bronchite aiguë chez l'adulte**. On y souligne que ce qui importe, chez un patient qui tousse, c'est d'exclure une pneumonie. Dans la bronchite aiguë, le bénéfice des antibiotiques est marginal (par exemple, réduction de la durée de la toux de tout au plus une demi-journée), et il n'est généralement pas recommandé de les utiliser [voir aussi "Antibiotiques en cas de bronchite aiguë non compliquée?" dans les Folia d'octobre 2017].

> Chez un patient atteint d'une infection aiguë des voies respiratoires pour laquelle des antibiotiques ne sont pas indiqués, une bonne stratégie consiste à ne pas remettre de prescription au patient et à lui demander de revenir en l'absence d'amélioration dans le délai attendu ou en cas d'aggravation des symptômes. Une autre stratégie est celle de la "prescription différée" (c.-à-d. la remise d'une prescription à n'utiliser qu'en l'absence d'amélioration dans le délai attendu ou en cas d'aggravation des symptômes): cette stratégie permet de diminuer l'anxiété éventuelle du médecin et du patient de passer à côté d'une infection potentiellement sévère, mais laisse supposer à tort que les antibiotiques sont efficaces dans de telles affections [voir aussi Folia d'octobre 2014 et d'octobre 2016].

- La **prise d'antibiotiques sans prescription** est fréquente aux Etats-Unis.[10] Ceci s'explique notamment par l'accès aux antibiotiques par l'intermédiaire de connaissances ou de la famille du patient, qui rapportent des antibiotiques de pays où ils sont en vente libre. Cette pratique semble aussi exister chez nous.

Sources spécifiques

1 Voir entre autres le rapport de l'AMCRA "Activités et réalisations relatives à la réduction de l'utilisation d'antibiotiques et de l'antibiorésistance chez les animaux en Belgique en 2018", avec discussion sur le site Web de la section vétérinaire du CBIP (communiqué du 16/07/2019).

2 Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière de prévention, maîtrise et prise en charge des patients porteurs de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (MDRO) dans les institutions de soins (CSS-9277, avril 2019). Via https://www.health.belgium.be/fr/avis-9277-mdro-0

3 Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Propositions pour une politique antibiotique plus efficace en Belgique. KCE Reports 311A (2019). Via https://kce.fgov.be/fr/propositions-pour-une-politique-antibiotique-plus-efficace-en-belgique

4 Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. Aust Prescr 2019;42:5-9 (https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.001), avec un éditorial "Does size matter? Addressing pack size and antibiotic duration." dans Aust Precr 2019;42:2-3 (https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.005)

5 Nielsen TB et al. Sustainable Discovery and Development of Antibiotics - Is a Nonprofit Approach the future? Perspective. New Engl J Med June 19, 2019 (doi: 10.1056/NEJMp1905589)

6 Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ et al. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. BMJ 2019;364:l440 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l440), avec éditorial dans BMJ 2019;364:l780 (doi:10.1136/bmj.l780). Voir aussi la discussion dans NICE "Medicines Evidence Commentary" (17/06/19)

7 Martinez KA et al. Coding bias in respiratory tract infections may obscure inappropriate antibiotic use. J Gen Intern Med 2019;806-8 (10.1007/s11606-018-4823-x), avec commentaire dans NEJM Journal Watch (13/06/2019)

8 Hopstaken RM. Onderste-luchtweginfecties uitgeplozen. Commentaar. Ned Tijdschr Geneeskd 2019;163:D3102

9 Premiers Choix Prescrire. Bronchite aiguë chez un adulte. L'essentiel sur les soins de premier choix. Actualisation mai 2019.

10 Grigoryan etal. Use of Antibiotics Without a Prescription in the U.S. Population. A scoping Review. Ann Intern Med doi:10.7326/M19-0505 (en ligne le 23/07/19)

Focus

Bien conservée, la naloxone reste stable après sa date de péremption

La naloxone (voir Répertoire chapitre 20.1.1.7.) est un antagoniste des récepteurs opioïdes administré en cas de surdosage d'opioïdes mettant la vie en danger. Ce médicament est recommandé pour la trousse d'urgence (voir Répertoire Intro 7.2.). En Belgique, le prix pour 10 ampoules de 0,4 mg/1 ml i.m - i.v. est de 38,87 € (situation au 06/09/2019). La plupart des généralistes ne l'utilisant que très rarement, ce médicament coûteux mais qui sauve des vies, doit souvent être renouvelé sans avoir été utilisé, sa durée de conservation étant de 3 ans, comme indiqué dans le RCP. La question est de savoir si ce médicament peut encore être utilisé après la date de péremption indiquée. En février 2019, une étude a été publiée sur la qualité et la stabilité des solutions de naloxone périmées afin d'évaluer leur efficacité restante et les risques potentiels[1]. Il ressort des résultats que les 12 échantillons expirés testés, dont certains avaient jusqu'à 30 ans, contenaient encore plus de 90% de naloxone stable après leur date de péremption. En d'autres termes, la dégradation de la naloxone est lente et en corrélation avec la durée de stockage. La nornaloxone (noroxymorphone), un produit de dégradation de la naloxone, est présente dans certains échantillons plus anciens, mais à une dose cliniquement non pertinente de moins de 1%. Les auteurs concluent donc que la naloxone reste stable longtemps après sa date de péremption, à condition d'être conservée dans de bonnes conditions: protégée (de la lumière) et à une température ne dépassant pas 25°C (source: RCP). Si d'autres études viennent appuyer ces conclusions, la durée de conservation pourrait également être formellement prolongée. La naloxone pourrait ainsi être présente dans la trousse d'urgence d'un plus grand nombre de médecins généralistes, ce qui serait bénéfique et rentable pour la santé publique[2]. En ce qui concerne les dates de péremption des médicaments, nous renvoyons à l'article "*Médicaments périmés: que faire*?" [voir Folia de décembre 2018].

Sources principales

1 Pruyn S. et al. Quality assessment of expired naloxone products from first-responders' supplies. Prehospital Emergency Care, published online 04 Feb 2019. https://doi.org/10.1080/10903127.2018.1563257

2 Diven D.G. et al. Extending shelf life just makes sense. Mayo Clin Proc. November 2015; 90(11):1471-1474. DOIhttp://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.007

Actualités

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande de vacciner les enfants et les adolescents contre les méningocoques des sérogroupes W et Y

Le nombre de cas d'infections invasives à méningocoque dues aux sérogroupes W et Y augmente en Belgique. Bien que le risque d'infection reste faible, l'augmentation est telle que le Conseil Supérieur de la Santé recommande désormais de vacciner les jeunes enfants et les adolescents contre les méningocoques des sérogroupes W et Y, en utilisant un vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. On espère ainsi prévenir la contamination à plus grande échelle.
Jusqu'à ce jour, le vaccin contre le méningocoque de sérogroupe C reste le seul vaccin méningococcique qui soit mis à disposition gratuitement par les Communautés (situation au 1er septembre 2019). Pour qui décide à titre individuel de suivre l'avis du CSS, deux vaccins conjugués contre les méningocoques A, C, W et Y sont disponibles (Menveo®, dès l'âge de 2 ans; Nimenrix®, dès l'âge de 6 semaines), qui sont toutefois coûteux et non remboursés.

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a révisé son avis sur la vaccination des enfants et des adolescents contre les méningocoques (CSS Avis 9485, publié le 22/07/2019[1]). Ce qui est **nouveau** dans cet avis, c'est que la vaccination contre les méningocoques W et Y y est désormais recommandée chez les jeunes enfants et les adolescents, en utilisant un vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W et Y. Le CSS propose de ne plus utiliser le vaccin monovalent contre le méningocoque de sérogroupe C dans le calendrier vaccinal de base, mais d'utiliser un vaccin conjugué tétravalent contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y.

Concrètement, l'avis du CSS est le suivant:

1. À l'âge de 15 mois: remplacer la dose du vaccin contre le méningocoque C par une dose d'un vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W, Y.
2. À l'âge de 15 à 16 ans: administrer une dose d'un vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W, Y. En même temps que la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.
3. Une vaccination de rattrapage est recommandée jusqu'en 2024 pour les personnes entre 15 et 19 ans.

L'Avis du CCS sur la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B est inchangé: la vaccination systématique n'est pas recommandée. La vaccination peut toutefois être envisagée sur une base individuelle pour les enfants âgés de 2 mois à 5 ans et les adolescents âgés de 15 à 19 ans, et elle est conseillée chez les groupes à risque (p.ex. personnes asplèniques, voir chapitre 12.1.2.5.2. dans le Répertoire).

Le CSS se fonde principalement sur les éléments suivants pour recommander la vaccination contre les méningocoques W et Y.

- L'épidémiologie des infections invasives à méningocoque a changé ces dernières années en Belgique, une augmentation du nombre d'infections invasives à méningocoque dues aux sérogroupes W et Y ayant été observée. En ce qui concerne le méningocoque de sérogroupe W, on rapporte quelques cas d'infections par une souche très virulente, ayant déjà provoqué des épidémies, notamment aux Pays-Bas.[1,2]

  - Le nombre total d'infections invasives à méningocoque (déclaration obligatoire en Belgique) est resté relativement stable depuis 2008 (environ 100 cas par an, avec un taux de mortalité de 7 à 10% en Belgique). Le méningocoque du sérogroupe B reste le pathogène le plus fréquent (environ la moitié des cas). Le nombre d'infections invasives à méningocoque causées par les sérogroupes W et Y a augmenté ces dernières années: de 15,8% pour la période 2011-2017, à 41% en 2018. Concernant le méningocoque de sérogroupe W, on rapporte récemment quelques cas (13 cas en 2018) impliquant une souche très virulente ("complexe clonal 11" ou Wcc11), une souche qui s'est avérée responsable d'épidémies aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.
  - Aux Pays-Bas (depuis 2018) et au Royaume-Uni (depuis 2014), certaines cohortes d'âge sont systématiquement vaccinées contre les méningocoques des sérogroupes A,C,W et Y.

- Répartition par âge des infections invasives à méningocoque dues aux sérogroupes W et Y: principalement 0-5 et 15-19 ans (méningocoque du sérogroupe W); principalement 0-9, 15-19 et 65-85 ans (méningocoque du sérogroupe Y). En vaccinant les deux groupes d'âge, on espère protéger également les nourrissons et les adultes grâce à l'immunité de groupe. La vaccination des jeunes de 15 à 16 ans compense également la diminution de l'immunité contre les méningocoques du sérogroupe C chez les adolescents qui ont été vaccinés à un jeune âge.

Les communautés mettent-elles actuellement à disposition un vaccin gratuit contre les méningocoques ACWY? Non. La Communauté flamande et la Fédération Wallonie-Bruxelles mettent actuellement à disposition un vaccin gratuit contre le méningocoque de

sérogroupe C (Neisvac-C®) pour la vaccination des enfants âgés de 13 à 15 mois (dose unique, voir Tableau 12a du Répertoire, situation au 1er septembre 2019).

Si l'on décide de suivre à titre individuel l'avis du CSS, deux vaccins conjugués contre les méningocoques des sérogroupes A,C,W et Y sont disponibles: Menveo® (à partir de l'âge de 2 ans) et Nimenrix® (à partir de l'âge de 6 semaines) (voirchapitre 12.1.2.5.2. du Répertoire). Ces vaccins coûtent 52,60 euros par dose (non remboursé). Un mois après la vaccination avec un vaccin conjugué contre les sérogroupes A, C, W et Y, une réponse en anticorps bactéricides est induite chez 70 à 99% des vaccinés, selon l'âge et le sérogroupe. La réponse immunitaire est également suffisamment élevée chez les adolescents qui ont été vaccinés contre le méningocoque C à un jeune âge. La durée de protection exacte n'est pas encore connue. La quantité d'anticorps et la protection contre les maladies invasives diminuent dès 3 à 5 ans après la vaccination, surtout si les enfants ont été vaccinés à un jeune âge.[3,4]

Le **suivi continu de l'épidémiologie** des infections invasives à méningocoque et de l'efficacité du vaccin reste essentiel pour pouvoir fournir les meilleures recommandations possibles sur la vaccination contre le méningocoque.

Note. Le vaccin contre les méningocoques des sérogroupes A,C,W et Y est utilisé depuis un certain temps déjà chez les pèlerins se rendant à La Mecque et chez les personnes voyageant dans les pays de la ceinture de la méningite en Afrique. Plus d'informations sont disponibles dans les Folia de mai 2019. Dans ces situations, le but est surtout de protéger contre le méningocoque de sérogroupe A.

Sources spécifiques

1 Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre le méningocoque. Avis CSS 9485, révisé en 2019 (22/07/2019). Sur https://www.health.belgium.be/fr/avis-9485-vaccination-contre-le-meningocoque

2 Sciensano. Epidémiologie des maladies infectieuses. Méningite à méningocoques. Sur https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Meningo.aspx

3 Farmacotherapeutisch Kompas (Pays-Bas), consulté le 26/07/2019

4 RIVM (Pays-Bas). Page de la LCI (Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding) concernant la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y. Sur https://lci.rivm.nl/richtlijnen/meningokokken-acwy-vaccinatie

Actualités

Étude CREDENCE: bénéfice rénal de la canagliflozine chez des patients avec néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie

Dans notre article des Folia de mai 2019, nous avions conclu que le bénéfice rénal n'était pas formellement prouvé, ni pour les analogues du GLP1 ni pour les gliflozines. Suite à la publication de l'étude CREDENCE, le bénéfice rénal des gliflozines semble se préciser, même si à ce stade, nous ne disposons de preuves que pour la canagliflozine chez des patients atteints de néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie.

La néphropathie diabétique est une atteinte rénale évolutive: microalbuminurie avec débit de filtration glomérulaire conservé dans ses stades débutants, évoluant vers une macroalbuminurie et diminution du débit de filtration glomérulaire dans ses stades plus avancés. Elle affecte 20 à 40% des patients atteints de diabète (types 1 et 2 confondus) et est parfois déjà présente au moment du diagnostic du diabète de type 2[1]. Les seuls médicaments approuvés actuellement pour leur effet néphroprotecteur dans le diabète de type 2 sont les inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Ils sont recommandés dès le stade de la microalbuminurie[1,2].
Un bénéfice rénal est évoqué avec les gliflozines dans les études de sécurité cardiovasculaire (EMPA-REG, CANVAS et DECLARE-TIMI), réalisées chez des patients à risque cardiovasculaire élevé. L'étude CREDENCE est la première étude clinique ayant évalué l'efficacité rénale d'une gliflozine (la canagliflozine) en tant que critère d'évaluation primaire[3]. Cette étude n'a inclus que des patients diabétiques avec réduction du débit de filtration glomérulaire (eGFR entre 30 et < 90 ml/min/1,73 m^2) et macroalbuminurie (ratio albumine/créatinine de > 300 à 5.000 mg/g), qui tous prenaient un IECA ou un sartan. Le suivi médian a été de 2,6 ans, l'étude ayant été stoppée prématurément. La raison de cet arrêt prématuré était, tel que prévu dans le protocole, un bénéfice significatif de la canagliflozine lors de l'analyse intermédiaire programmée. Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné composé de "néphropathie terminale, doublement persistant (au moins 1 mois) du taux de créatinine sérique et décès d'origine rénale ou cardiovasculaire". La canagliflozine a montré une réduction relative de ce critère d'évaluation primaire de 30%, en comparaison au placebo (HR = 0,70; IC à 95% de 0,59 à 0,82; P = 0,00001). Notons que ce critère d'évaluation primaire n'est pas exclusivement rénal, vu qu'il inclut la mortalité cardiovasculaire. Un seul des 7 critères d'évaluation secondaires (pour rappel, un critère d'évaluation secondaire est uniquement générateur d'hypothèses, et ne peut constituer une preuve formelle de bénéfice) est composé exclusivement de critères rénaux (critère combiné composé de "néphropathie terminale, doublement persistant du taux de créatinine sérique, et décès d'origine rénale"). La canagliflozine montre une réduction relative de ce critère d'évaluation secondaire combiné de 34% par rapport au placebo (HR = 0,66; IC à 95% de 0,53 à 0,81; P<0,001).
Selon un éditorialiste dans le *New England Journal of Medicine*, ces résultats ne doivent pas être surévalués. Il souligne que les investigateurs ont calculé un NNT de 22 pour le critère d'évaluation primaire, ce qui revient à dire qu'il faut traiter 22 patients avec de la canagliflozine pendant 2,5 ans pour éviter un événement supplémentaire parmi les suivants: soit une néphropathie terminale, soit un doublement persistant du taux de créatinine sérique, soit un décès d'origine rénale, soit un décès d'origine cardiovasculaire [4].
Le NNT pour le critère rénal exclusif (critère d'évaluation secondaire) est de 28.
Ces résultats restent bien entendu encourageants, mais il ne faut pas non plus perdre de vue que la population incluse dans cette étude ne représente que les patients atteints de néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie. D'autres études sont nécessaires, évaluant d'autres catégories de patients diabétiques, afin de préciser les bénéfices rénaux de cette classe thérapeutique.
Dans notre article des Folia de mai 2019, nous avions conclu que le bénéfice rénal n'était pas formellement prouvé, ni pour les analogues du GLP1 ni pour les gliflozines. Suite à la publication de l'étude CREDENCE, le bénéfice rénal des gliflozines semble se préciser, même si à ce stade, nous ne disposons de preuves que pour la canagliflozine chez des patients atteints de néphropathie diabétique au stade de macroalbuminurie.

Sources spécifiques

1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S1-S2 https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01

2 Koeck, P. Bastiaens, H. Benhalima et al. Recommandation de Bonne Pratique: Diabète sucré de type 2. 2015 https://www.ssmg.be/wp-content/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/Diabete_type_II.pdf

3 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

4 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Clinical Credence — SGLT2 Inhibitors, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2019; 380:2371-2373. DOI: 10.1056/NEJMe1904740

Actualités

Communiqué de l'AFPMS: possibilité d'erreurs lors de la préparation et de l'administration de solutions injectables à base de leuproréline à libération prolongée (Depo-eligard®)

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) annonce dans un Flash VIG-news (communiqué du 02/07/2019) que le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) réexamine les formulations à libération prolongée à base de leuproréline. Cette réévaluation fait suite à des rapports d'erreurs lors de la préparation et de l'administration, erreurs qui peuvent entraîner une réduction de l'efficacité du traitement. En Belgique, le médicament concerné est Depo-Eligard®, utilisé dans le traitement de certaines formes de cancer de la prostate hormonodépendant. La préparation de Depo-Eligard® avant son injection nécessite des étapes complexes qui sont décrites dans le RCP et la notice. L'AFMPS rappelle qu'il est important, avant d'utiliser ce produit, de connaître les instructions pour la préparation et l'administration, et de les respecter. Les professionnels de la santé sont invités à partager les problèmes éventuellement rencontrés lors de la préparation et/ou de l'administration de Depo-Eligard® via medication-errors@afmps.be. La testostéronémie doit être évaluée dans les cas présumés de mauvaise préparation ou administration.
Pour plus d'informations, voir le site Web de l'AFMPS et de l'EMA. Les instructions pour la préparation et l'administration de Depo-Eligard® sont disponibles sur le site de l'AFMPS.

Actualités

La mirtazapine dans les troubles du sommeil: efficacité non démontrée

Un article du *Geneesmiddelenbulletin*[1] signale une augmentation, aux Pays-Bas, du nombre de prescriptions de mirtazapine, un antidépresseur sédatif, à de faibles doses (≤ 15 mg/j). Malgré le manque de preuves concernant son efficacité dans l'insomnie, il est probable que la mirtazapine, à des doses aussi faibles, soit utilisée comme somnifère. La mirtazapine provoque souvent une somnolence diurne (effet résiduel) et influence la capacité de conduire, même à faibles doses. Pour plus d'informations sur les effets indésirables liés à la mirtazapine, voir le Répertoire du CBIP.
La rédaction du CBIP signale que l'insomnie ne figure pas parmi les indications mentionnées dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des différents antidépresseurs. Aucune donnée ne prouve que les antidépresseurs sédatifs auraient une place en première ligne dans le traitement de l'insomnie en dehors du contexte des troubles dépressifs (voir aussi les Folia de juin 2019).

Source spécifique

1 https://www.ge-bu.nl/artikel/off-labelgebruik-mirtazapine-als-slaapmiddel

Actualités

Impuretés dans les sartans: état de la situation

Suite à la découverte d'impuretés potentiellement cancérogènes (la nitrosodiméthylamine (NDMA) et la nitrosodiéthylamine (NDEA), des nitrosamines) dans certains lots de valsartan en juillet 2018, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a initié le rappel de certains lots ainsi qu'une réévaluation des médicaments contenant du valsartan (voir Bon à savoir du 26 juillet 2018). Par la suite, cette procédure de réévaluation a été étendue à tous les sartans à noyau tétrazole (valsartan, losartan, irbésartan, candésartan, olmésartan), des impuretés ayant également été découvertes dans quelques lots (non commercialisés en Belgique) de losartan et d'irbésartan.

L'EMA a finalisé la procédure de réévaluation en mars 2019. Étant donné qu'il a été démontré que ces impuretés peuvent être formées pendant le procédé de fabrication dans certaines conditions et/ou par l'utilisation d'équipements ou de réactifs contaminés, l'EMA oblige les fabricants de médicaments de revoir le procédé de fabrication des sartans à noyau tétrazole. À partir d'avril 2021, les sartans ne pourront être commercialisés en Europe qu'à la condition de ne pas contenir de quantités décelables de nitrosamines. Une période de transition est prévue jusque-là, pendant laquelle des valeurs seuils strictes pour les nitrosamines, fixées par l'EMA sur base de données toxicologiques, ne peuvent être dépassées. Les spécialités actuellement disponibles en Belgique restent inférieures aux valeurs seuils et peuvent continuer à être utilisées.

L'EMA a également évalué le risque de cancer lié à la prise de sartans contaminés, en s'appuyant sur des extrapolations à partir d'études menées chez des animaux, et souligne que ce risque est très faible par rapport au risque, en Europe, de développer un cancer au cours de sa vie (pour des chiffres concrets, voir le communiqué de l'EMA).

Sources

Communiqué de l'AFMPS

Communiqué de l'EMA

Sartans: contamination par des impuretés probablement cancérogènes.*Rev Prescr* 2019;38:420-1.

Actualités

Mesures transitoires de prolongation du remboursement des médicaments personnalisés

Suite à l'introduction du chapitre VIII le 1er juillet 2019 pour les médicaments personnalisés, un certain nombre de spécialités pharmaceutiques ont été "transférées" du chapitre IV au chapitre VIII.

Les médicaments personnalisés (par exemple les inhibiteurs de protéine kinase) ne sont remboursés que lorsque des examens préalables en laboratoire ont permis de prédire que le patient réagira fort probablement au traitement. Par exemple, un traitement par imitanib chez un patient atteint de leucémie myéloide chronique a un plus grand taux de réussite lorsque le patient est porteur de la mutation génétique BCR/ABL. La procédure de demande de remboursement de ces médicaments a été simplifiée depuis le 1er juillet 2019 et ces médicaments sont désormais inclus dans le chapitre VIII.

Qu'en est-il des patients qui ont déjà une autorisation ou une notification valables pour un paragraphe du chapitre IV de la liste des spécialités pharmaceutiques impacté par l'instauration du chapitre VIII? Pour en savoir plus, lisez le communiqué de l'INAMI à ce sujet.

Sources spécifiques

Communiqué de l'INAMI "Chapitre VIII: mesures transitoires et instructions de prolongation du remboursement dans le chapitre VIII chez les patients ayant déjà reçu un traitement remboursé conformément au chapitre IV avant le 1er juillet 2019", consulté le 11/7/2019

Actualités

Durée de validité des prescriptions: ce qui change à partir du 1er novembre 2019

À l'heure actuelle, la durée de validité d'une prescription (papier ou électronique) est illimitée en ce qui concerne son exécution, mais le remboursement est limité jusqu'à la fin du troisième mois suivant la date de prescription (ou suivant la date d'exécution ultérieure mentionnée par le prescripteur). Ceci va changer à partir du 1er novembre 2019.

Principaux changements à partir du 1er novembre 2019

1. Sans mention spécifique du prescripteur, la durée de validité d'une prescription (papier ou électronique) sera précisément de 3 mois, tant pour son exécution que pour son remboursement (p.ex. une ordonnance créée le 10 novembre 2019 restera valable jusqu'au 9 février 2020).

2. Le prescripteur pourra, en mentionnant une "date de fin pour l'exécution" dans le champ prévu à cet effet, spécifier une durée de validité plus courte ou plus longue, mais la date de fin ne pourra toutefois jamais dépasser 1 an après la date de prescription.

Cette nouvelle réglementation sera d'application pour les médicaments remboursés et non remboursés.
Pour plus de détails et des exemples, voir le document rédigé par l'APB, l'OPHACO et l'INAMI (communiqué du 01/08/2019).[1]

Nouveau modèle de prescription

Les nouvelles règles de validité iront de pair avec l'apparition d'un nouveau modèle de prescription papier qui sera utilisable à partir du 1er novembre 2019. L'ancien modèle ne sera plus valable à partir du 1er février 2020. La "preuve de prescription électronique" sera également adaptée.

Qu'en est-il des prescriptions établies avant le 1er novembre 2019?

Toute prescription papier ou électronique créée avant le 01/11/2019 restera

- exécutable jusqu'à 3 mois après l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation, c.-à-d. jusqu'au 31/01/2020 (ou, le cas échéant, jusqu'à 3 mois après la date spécifiée sous "exécutable à partir de").
- remboursable jusqu'à la fin du 3e mois suivant la date de prescription (ou, le cas échéant, la fin du 3e mois suivant la date spécifiée sous "exécutable à partir de").

Vous retrouverez des exemples concernant cette période précédant le 1er novembre dans le document rédigé par l'APB, l'OPHACO et l'INAMI.

Pourquoi ces changements?

Ces changements interviennent dans le cadre de la généralisation de la prescription électronique*. Recip-e peut ainsi "valider" les prescriptions: les prescriptions qui ne sont plus valides sont supprimées; la validité des prescriptions téléchargées du serveur par le pharmacien est garantie.
* **Note:** La prescription médicale électronique pour les patients en ambulatoire deviendra obligatoire à partir du 1er janvier 2020. Des exceptions seront toutefois prévues. Pour savoir comment prescrire électroniquement ou savoir dans quels cas une prescription papier reste autorisée, voir le site Web de l'INAMI.

Sources générales

1 APB, Ophaco et INAMI. Circulaire. Prescriptions (papier & électro): nouvelle durée de validité (AFMPS & INAMI) au 01/11/2019. Suhttps://www.ophaco.org/wp-content/uploads/2019/08/2181t19f052-Dur%C3%A9e-de-validit%C3%A9-site.pdf (communiqué du 01/08/2019)

Nouveautés médicaments

Informations récentes septembre 2019

Nouveautés en première ligne
- vaccin contre le méningocoque B

Nouveautés en médecine spécialisée
- caplacizumab
- fluorescéine + oxybuprocaïne

Suppressions
- fluticasone à usage cutané

Autres modifications
- disponibilité thiopental
- gratuité du vaccin contre le papillomavirus humain chez les jeunes garçons

▼: 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

vaccin contre le méningocoque B (Trumenba®▼)

Positionnement: Trumenba® (chapitre 12.1.2.5.) est le 2ème vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B disponible sur le marché belge. Il peut être utilisé à partir de l'âge de 10 ans (Bexsero®, un autre vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B, peut être utilisé chez les enfants à partir de l'âge de 2 mois). Selon l'avis du *Conseil Supérieur de la Santé (CSS)*, la vaccination contre le méningocoque du sérogroupe B n'est pas reprise dans le calendrier vaccinal de base (voir avis vaccination contre le méningocoque CSS 2019). Trumenba® peut être envisagé individuellement chez les adolescents et dans les groupes à risque. Les effets indésirables sont fréquents et classiquement ceux des vaccins.
Le CBIP est d'avis que la place des vaccins contre le méningocoque du sérogroupe B n'est pas claire (voir Folia avril 2017 et juillet 2013).

Trumenba® contient 2 variantes du gène de surface biosynthétique fHbp.

Indication selon le RCP. La vaccination contre les maladies invasives à méningocoques du sérogroupe B chez les sujets à partir de l'âge de 10 ans.

Efficacité. L'efficacité de ce nouveau vaccin n'a pas été évaluée dans des études cliniques, mais par la démonstration d'une réponse en anticorps sériques bactéricides sur 4 souches de méningocoques B: 84% des sujets ont obtenu un taux protecteur d'anticorps contre les 4 souches. Il n'a pas été comparé à Bexsero®.[1]

Innocuité. Les effets indésirables les plus fréquents (> 1/10) sont: douleur, rougeur et gonflement au site d'injection, céphalées, fatigue, frissons, diarrhée, nausées, douleurs musculaires et articulaires.

Recommandations: Concernant la vaccination contre le méningocoque du sérogroupe B, le *Conseil Supérieur de la Santé* a émis l'avis suivant (voir aussi avis vaccination contre le méningocoque CSS 2019):

- La vaccination contre le méningocoque du sérogroupe B n'est pas conseillée dans le cadre du schéma vaccinal de base.
- La vaccination par Trumenba® est envisageable individuellement chez les adolescents de 15 à 19 ans et pour les groupes à risque.
- La vaccination par Bexsero® est envisageable individuellement chez les nourrissons, les jeunes enfants, les adolescents et les groupes à risque.
- Le risque d'infection à méningocoque est augmenté dans ces situations:
  - Asplénie anatomique ou fonctionnelle.
  - Déficit persistant en complément (y compris les patients traités par éculizumab).
  - Déficit immunitaire humoral.

Posologie. Administration intramusculaire.

- La primovaccination peut être effectuée en 2 ou 3 doses:
  - Schéma pour une vaccination chez des adolescents en bonne santé: 2 doses à 6 mois d'intervalle. Ce schéma est le seul repris par le CSS.
  - Schéma pour les personnes à risque : 2 doses à 1 mois d'intervalle suivies d'une dose au moins 4 mois après la 2ème.
- Une dose de rappel est conseillée chez les sujets présentant un risque permanent d'infection invasive à méningocoque[2,3]

Coût. 76,98€ par dose, non remboursé au 1er septembre 2019.

Nouveautés en médecine spécialisée

caplacizumab (Cablivi®▼)

Positionnement. Le **caplacizumab** (**Cablivi®▼**, médicament orphelin, chapitre 2.1.4) est un anticorps monoclonal de type "nanobody" qui prévient l'aggrégation plaquettaire. Il est proposé pour le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) chez l'adulte. Il expose principalement au risque de saignement. Son innocuité à long terme n'est pas connue.

Le caplacizumab est le 1er anticorps monoclonal de type "nanobody". Il cible spécifiquement le facteur de von Willebrandt. Il inhibe son interaction avec les plaquettes et favorise son élimination.
Les nanobodies sont une nouvelle génération d'anticorps monoclonaux qui sont la plus petite fraction de l'anticorps permettant de reconnaître un antigène. Ils sont plus spécifiques et plus stables que les anticorps monoclonaux classiques. Le caplacizumab est le 1er anticorps monoclonal de ce type approuvé par l'Agence européenne des médicaments(EMA). [4,5]

Indication selon le RCP. Traitement des adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) en association avec un traitement par échanges plasmatiques et immunosuppresseurs.

Innocuité.

- Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, saignements (en particulier saignement gingival et épistaxis), urticaire, fatigue et fièvre.
- Des saignement peuvent survenir dans différents organes: 65% vs. 48% pour le placebo. Le risque de saignements graves est plus important également: 11% vs. 1%.[6] Il convient d'y être attentif, notamment en cas de traitement concomitant avec des antithrombotiques ou des antiplaquettaires.
- Selon le RCP, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, aucune donnée n'est disponible pour l'utilisation chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique sévère.
- Le risque de réaction allergique ou immune à court ou à long terme n'est pas connu[7]
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé[8]

Coût. 3.635€ pour un flacon, non remboursé le 1er septembre 2019.

fluorescéine + oxybuprocaïne (Combiflure®)

Positionnement: L'association **fluorescéine + oxybuprocaïne** ophtalmique (**Combiflure®**, chapitre 16.8) est un médicament à usage diagnostique pour la mesure de la pression intraoculaire et l'examen des lésions de la cornée. Une irritation oculaire et une sensation de corps étranger dans l'œil sont des effets indésirables fréquents.

Suppressions

fluticasone à usage cutané (Cutivate®)

La **fluticasone à usage cutané** (**Cutivate®**, chapitre 15.2.2) est retirée du marché depuis le 1er septembre 2019. Elle était en rupture de stock depuis février 2019. D'autres corticostéroïdes puissants sont disponibles pour le traitement des affections inflammatoires ou prolifératives de la peau.
Le CBIP rappelle que plus la puissance du corticostéroïde est élevée, plus la durée de traitement doit être courte. On évitera l'application de corticostéroïdes puissants sur le visage et chez le jeune enfant.

Autres modifications

disponibilité thiopental

Le thiopental (Thiobarbital B. Braun®), utilisé dans le cadre de l'euthanasie (chapitre 18.1), est de nouveau disponible via l'importation (voir aussi Folia juillet 2019).

gratuité du vaccin contre le papillomavirus humain chez les jeunes garçons

Depuis le 1er septembre 2019, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) est gratuite aussi pour les jeunes garçons: voir Tableau 12a dans le Répertoire. C'est Gardasil 9® qui sera utilisé, aussi bien en Communauté Flamande qu'en Fédération Wallonie-Bruxelles (voir aussi Folia juillet 2019).

Sources spécifiques

1 Trumenba: A Serogroup B Meningococcal vaccine Med Lett Drugs Ther. 2015 Jan 5;57(1459):5-6

2 Vaccination contre le méningocoque (CSS-9485, révision 2019),https://www.health.belgium.be/fr/avis-9485-vaccination-contre-le-meningocoque

3 In Brief: New Adult Immunization Recommendations, The Medical Letter. 2017 April 24;59 (1519):70

4 Nanobody approval gives domain antibodies a boost, Nature Reviews Drug Discovery 18, 485-487 (2019)

5 Antibodies-online.com

6 Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, NEJM Journal Watch, January 17, 2019

7 Risk Management Plan Cablivi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cablivi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

8 EMA EPAR-Assessment Report Cablivi®:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 28 août 2019
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 28 août 2019

Pharmacovigilance

AINS: un facteur de risque d'aggravation d'infections bactériennes? Une étude française conduit à l'évaluation de ce signal au niveau européen

L'Agence française du médicament (ANSM)[1] a récemment attiré l'attention sur le risque de complications infectieuses graves lors de l'utilisation des AINS ibuprofène et kétoprofène, suite à l'analyse des notifications de pharmacovigilance en France depuis 2000. On a rapporté 337 cas de complications infectieuses graves avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène chez l'enfant et l'adulte sans facteurs de risque ni comorbidité. Il s'agissait d'infections graves de la peau et des tissus mous (fasciite nécrosante, ...), de septicémie, d'infections pleuropulmonaires (pneumonie compliquée par un abcès, pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou d'infections ORL compliquées (cellulite, médiastinite,...) entraînant des hospitalisations, des séquelles voire la mort. Les streptocoques et les pneumocoques étaient les principaux agents infectieux en cause. Les complications sont souvent survenues après une très courte période de traitement par les AINS (2 à 3 jours).
Les chercheurs ont analysé ces notifications ainsi que les données de la littérature (études expérimentales et pharmaco-épidémiologiques). Ils estiment que les preuves sont suffisamment solides pour conclure que les AINS peuvent aggraver ces infections bactériennes, en particulier des infections causées par *Streptococcus pyogenes* ou par des pneumocoques. L'étude a également révélé que les AINS sont encore utilisés en cas de varicelle, alors que les AINS sont connus depuis longtemps comme augmentant le risque des complications cutanées infectieuses graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés en cas de varicelle. Suite à ce rapport français, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé d'approfondir l'étude du signal d'aggravation des infections chez les patients traités par un AINS. Nous reviendrons sur cette question dès que cette analyse sera terminée.

Commentaire du CBIP. Dans les Folia de mai 2018, une attention particulière a été accordée à deux notifications d'aggravation de l'infection par l'ibuprofène chez des enfants, où le rôle de l'ibuprofène ne peut être écarté. La conclusion du CBIP dans les Folia de mai 2018 était la suivante:

- "Lorsqu'on choisit d'administrer un antipyrétique à un enfant ayant de la fièvre, le paracétamol par voie orale constitue en effet le premier choix. L'ibuprofène n'est qu'un second choix car, bien qu'il soit aussi efficace, le risque d'effets indésirables est supérieur. L'ibuprofène est déconseillé chez les enfants déshydratés ou présentant de la diarrhée ainsi que chez les enfants ayant une affection rénale chronique, ou en association avec d'autres médicaments qui peuvent avoir un effet sur la fonction rénale. Les AINS doivent aussi être évités chez les enfants ayant la varicelle ou le zona en raison d'une incidence accrue de complications cutanées très graves. Si l'ibuprofène est utilisé chez un enfant présentant de la fièvre ou des douleurs, il faut être particulièrement attentif à ce que l'hydratation soit suffisante (= eau et sel) et à contrôler régulièrement la diurèse [voir aussi Répertoire 8.1.]. Avec les médicaments contre la fièvre et la douleur, il convient aussi d'être particulièrement attentif à la posologie car, vu le nombre de préparations similaires (souvent en délivrance libre), des dosages ou des combinaisons inappropriés sont parfois utilisés par méconnaissance de leur composition correcte par l'utilisateur."

Sources spécifiques

1 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information (18/04/2019). Via https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information. Avec discussion dans La Revue Prescrire, via https://www.prescrire.org/Fr/203/1845/57285/0/PositionDetails.aspx

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.