Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2022

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : indices d'effets indésirables rares mais potentiellement graves

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : des données provenant majoritairement d'études observationnelles suggèrent un risque d'effets indésirables rares mais graves. Bien que, pour la plupart de ces effets, un lien de cause à effet ne puisse pour l'instant être établi, ceci incite à la prudence dans la prescription des IPP à long terme.

L'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: un effet favorable sur les hospitalisations, mais pas sur la mortalité

L'effet favorable de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère d'évaluation primaire composé de 'mortalité cardiovasculaire et hospitalisations pour insuffisance cardiaque' chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée était principalement dû à une diminution significative du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ; la mortalité cardiovasculaire ne présentait pas de différence significative entre les deux groupes.

La lisdexamfétamine, une nouvelle option thérapeutique chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH

La lisdexamfétamine, une prodrogue de la dexamphétamine, est commercialisée en Belgique pour les enfants et les adolescents qui ne répondent pas de manière adéquate au méthylphénidate, dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH et sous la supervision d'un spécialiste. La lisdexamfétamine semble agir rapidement sur les symptômes du TDAH, mais les connaissances sur son profil d'efficacité et d'innocuité restent lacunaires.

Effet limité du méthylphénidate sur l'apathie chez les patients Alzheimer

Une récente étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, a évalué l'effet du méthylphénidate sur les scores d'apathie chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Mis à part une légère amélioration des symptômes, l'étude n'a trouvé aucune preuve d' un effet sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie du patient et/ou de ses soignants.

BON À SAVOIR

Immunoglobulines : à partir du 1er juin 2022, uniquement remboursées en pharmacie hospitalière

INFORMATIONS RÉCENTES: avril 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée
- sphéroïdes de chondrocytes autologues humains (Spherox®▼)

Nouveautés en oncologie
- isatuximab (Sarclisa®▼)

Nouvelles indications
- vaccin COVID-19 Moderna (Spikevax®)

Retours sur le marché
- mestérolone (Proviron®)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- exénatide injection quotidienne (Byetta®)
- hypromellose (Isopto Tears®)
- quinapril + hydrochlorthiazide (Accuretic®)

Autres modifications

- Admissions au remboursement : cariprazine et glucagon intranasal
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Ce mois-ci dans les Folia

Dans un article détaillé, nous revoyons les effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Très largement utilisés en thérapeutique et le plus souvent pour des périodes prolongées, il est important de se rappeler les effets indésirables de ces médicaments souvent bien tolérés, mais qui peuvent exposer à des complications graves.

Peu de médicaments ont une efficacité établie dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. L'empaglifozine a été comparée au placebo dans cette indication. Cette étude (en « add-on ») révèle une réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

La lisdexamfétamine, une prodrogue de la dexamphétamine, représente une nouvelle option thérapeutique dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez des enfants et adolescents. Nous discutons l'intérêt et les risques de la lisdexamphétamine, indiquée selon le RCP en cas de réponse insuffisante au méthylphénidate.

Concernant le méthylphénidate, nous rapportons les résultats d'une étude dans le traitement de l'apathie chez des patients atteins de maladie d'Alzheimer.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : indices d'effets indésirables rares mais potentiellement graves

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement utilisés, et souvent à (très) long terme. Ils sont en général bien tolérés, mais déjà en 2016, nous avons mentionné dans les Folia des publications qui suggéraient un **risque d'effets indésirables graves**, en particulier **lié à leur usage prolongé**.
A l'occasion de la publication de deux études évaluant notamment la mortalité sous IPP, nous faisons le bilan des publications parues depuis 2016 sur la sécurité des IPP.
- Des **publications** ont **à nouveau** trouvé un lien entre la prise d'IPP et les pathologies suivantes : **néphropathies**, **infections gastro-intestinales, fractures chez l'adulte**.
- De nouveaux effets indésirables sont évoqués dans des publications récentes : **décès**, **événements cardiovasculaires**, **cancers gastriques**, **diabète**, **fractures et asthme chez l'enfant**, **colonisation intestinale par des germes multi-résistants,** risque de COVID-19 sévère.
- Les données concernant le risque de démence et de pneumonie restent contradictoires.
Les données proviennent **majoritairement d'études observationnelles**, qui ne permettent pas de tirer de conclusions fermes ni de liens de causalité, et qui sont parfois contradictoires. Les résultats de ces études doivent en tout cas **inciter à la prudence**, certainement lors de l'utilisation prolongée d'IPP, en respectant l'indication et la durée de traitement déterminée dès le départ, et en évaluant régulièrement la pertinence du traitement. Lors de l'arrêt, un schéma dégressif est recommandé, en raison d'un risque élevé de rebond de dyspepsie en cas d'arrêt brutal. Ceci doit aussi être discuté au préalable avec le patient. Notons que le retrait du marché des anti-H_2 ne facilite pas l'arrêt des IPP.

Les IPP font partie des médicaments les plus prescrits dans le monde, et très souvent à long terme. Selon des données de l'INAMI, plus d'un belge sur 6 a reçu des IPP en 2020 (voir Folia mars 2022). Ce chiffre risque encore d'augmenter suite au retrait du marché des anti-H_2 en 2020.

- Les IPP sont en général bien tolérés, avec des effets indésirables mineurs (p.ex. troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash). Les polypes bénins des glandes fundiques sont aussi repris dans les RCP comme effet indésirable fréquent.
- D'autres effets indésirables plus rares mais potentiellement graves sont mentionnés dans les RCP, notamment des affections cutanées sévères et des néphrites interstitielles.
- On observe également souvent un rebond du reflux suite à l'arrêt du traitement, ce qui peut mener à une reprise injustifiée du traitement.
- En novembre 2016, nous avons publié un aperçu d'études observationnelles qui suggéraient un **risque d'effets indésirables supplémentaires peu fréquents mais aussi potentiellement graves**, dont certains d'apparition tardive, lors de la **prise à long terme d'IPP** : néphropathies, démence, infections gastro-intestinales, pneumonies, lupus érythémateux disséminé, ostéoporose et fractures, malabsorption de magnésium et vitamine B12 [voir Folia novembre 2016].
- Même si les effets indésirables graves liés aux IPP sont rares, ils peuvent devenir significatifs au niveau d'une population fortement exposée, de manière prolongée, aux IPP.
- La publication de deux études évaluant entre autres la mortalité sous IPP, l'une randomisée contrôlée (RCT COMPASS), et l'autre de cohorte prospective menée chez des vétérans américains, est l'occasion de faire le point sur les éventuels effets indésirables sévères des IPP en 2022.
- Outre ces deux publications, d'autres études ont été publiées depuis 2016, majoritairement observationnelles, avec des résultats parfois contradictoires. Comme pour toutes les études observationnelles, l'interprétation des résultats est difficile en raison des biais possibles (p. ex. population majoritairement âgée, comorbidités, polymédication), et un lien de cause à effet ne peut être établi. De plus, la taille et la durée des études ne permettent pas toujours de mettre en évidence des effets indésirables peu fréquents et/ou d'apparition tardive.

Description des études principales

Pour le présent article, des études récentes et méta-analyses ont été recherchées avec comme question

les effets indésirables sous IPP. Parmi ces études, deux sont importantes : l'étude COMPASS, une RCT, et une étude chez des vétérans américains, une large étude de cohorte prospective. Ces études sont intéressantes parce qu'elles sont moins sujettes aux biais habituels des études de sécurité, qui sont la plupart du temps observationnelles et rétrospectives.

- L'**étude COMPASS** est une **RCT** qui a entre autres évalué la sécurité des IPP chez des patients à haut risque cardiovasculaire prenant un traitement antithrombotique. Bien qu'il soit intéressant d'avoir une étude randomisée contrôlée sur la sécurité, il faut noter qu'il s'agit ici d'une population hautement sélectionnée et que la durée de suivi n'est que de 3 ans. Les résultats détaillés plus loin sont donc à prendre avec prudence.
- L'**étude des vétérans américains** est une **étude de cohorte prospective** qui a évalué la mortalité chez de nouveaux utilisateurs d'IPP ou d'anti-H_2.

Nouveaux signaux d'effets indésirables

Mortalité globale

- Selon des données observationnelles récentes, la **mortalité globale pourrait être augmentée sous IPP** par rapport à la prise d'anti-H_2. Les causes seraient cardiovasculaires ou rénales. Un tel lien n'a par contre pas été rapporté dans la RCT COMPASS.

Morbi-mortalité cardiovasculaire

- Des données récentes provenant d'études observationnelles et de RCT ont trouvé une **surmortalité cardiovasculaire** sous IPP (par rapport aux anti-H_2) ou une **augmentation des événements cardiovasculaires**.
- L'étude COMPASS n'a pas trouvé de morbi-mortalité cardiovasculaire augmentée.

Cancers gastriques

- Des résultats de plusieurs études observationnelles semblent indiquer un **lien entre la prise d'IPP** et la survenue de **cancers gastriques** (y compris des décès) par rapport aux anti-H_2. L'étude COMPASS n'a **pas** trouvé **de lien entre l'utilisation d'IPP et les cancers** en général.[1]

Diabète

- Plusieurs études de cohorte prospectives récentes attirent l'attention sur un **lien possible** entre la prise d'IPP et le risque de développer un **diabète de type 2**, avec divers mécanismes plausibles avancés. Ce lien n'a pas été retrouvé dans la RCT COMPASS.

Asthme chez l'enfant

- Une étude observationnelle suggère une augmentation du **risque d'asthme** chez l'enfant, en particulier chez le **nourrisson** et le **jeune enfant**.

Fractures chez l'enfant

- Des données observationnelles attirent l'attention sur un **risque de fracture** chez **l'enfant** de plus de 6 ans, en lien avec la durée de traitement.

Infections

Bactéries digestives multi-résistantes

- Une revue systématique d'études observationnelles a trouvé que la prise d'IPP était associée à un plus grand **risque de colonisation par des bactéries digestives multi-résistantes** (entérobactéries multi-résistantes et entérocoques vancomycine-résistants). Ce risque relatif augmenterait de 80%. Parmi les 17 études, 2 ont trouvé une association entre la durée du traitement et le risque de colonisation.[18-22]

COVID-19

- Certaines méta-analyses d'études observationnelles ont trouvé une association entre la prise d'IPP et le **risque de présenter une forme plus sévère de COVID ou de le contracter**, mais les résultats sont

contradictoires. Des données suggèrent que la prise récente (dans les 30 jours) augmente ce risque mais pas une prise plus ancienne.[23-28]

Confirmation de signaux

Néphropathies

- Des données d'études observationnelles semblent indiquer un risque de néphropathie et une augmentation des décès dus à une insuffisance rénale chronique. Le risque de néphropathie avait déjà été mis en évidence dans des publications précédentes. La RCT COMPASS n'a par contre pas trouvé de lien.

Infections digestives

- Diverses publications ont précédemment associé la prise d'IPP à un **risque d'infections digestives, en particulier à *Clostridioides difficile***. La RCT COMPASS a également trouvé un lien avec des infections digestives, mais le résultat n'était pas statistiquement significatif pour *Clostridioides difficile*. La suppression de l'acidité gastrique qui est une barrière naturelle contre les infections est un mécanisme plausible avancé.

Fractures

- Des données observationnelles attirent de nouveau l'attention sur un **risque de fracture** chez **l'adulte**. Il n'a par contre pas été mis en évidence dans la RCT COMPASS.

Données controversées

Concernant les démences et le risque d'infections respiratoires, les signaux mentionnés en 2016 n'ont pas été confirmés, et il n'est pas possible à l'heure actuelle d'affirmer une augmentation du risque pour ces pathologies.

Démence

- Précédemment, une étude prospective avait montré un lien entre la prise d'IPP et le risque de démence, par rapport aux non-utilisateurs. Cet effet indésirable n'a **plus été mis en évidence** dans une revue systématique d'études observationnelles ni dans la RCT COMPASS.

Infections respiratoires

- La RCT COMPASS n'a **pas montré d'augmentation** du risque de pneumonie. Des publications antérieures avaient trouvé des **résultats contradictoires**, certaines montrant une augmentation du risque, d'autres pas.

Lupus érythémateux cutané subaigu

- Le Folia de 2016 évoquait un lien entre les IPP et la survenue de **rares cas de lupus érythémateux cutané subaigu**. Des publications de 2017 placent les IPP parmi les médicaments les plus à risque de provoquer un lupus érythémateux. Cette estimation est basée sur le nombre de rapports de cas dans la littérature, et ne permet pas d'avoir une idée chiffrée du risque éventuel.[35]

Commentaire du CBIP

- Concernant le risque d'effets indésirables graves sous IPP, la RCT COMPASS montre des résultats rassurants, mais la population est hautement sélectionnée, et l'étude ne dure que 3 ans. Ces données doivent être interprétées avec prudence, surtout concernant les risques à long terme.
- De même, une synthèse de revues systématiques récente, inlcuant des RCT et des études de cohorte sur la sécurité des IPP, confirme que les RCT ne montrent en général pas de lien avec des effets indésirables, et que ceci est inhérent à la nature des RCT (notamment leur durée et une population limitée). Cette revue systématique confirme que, si on se limite aux preuves de haute qualité (surtout RCT), il faut accorder une attention particulière à l'association entre la prise d'IPP et la survenue de fractures, insuffisance rénale chronique ou infection à *Clostridioides difficile*.[36]
- Concernant la sécurité des médicaments à long terme, nous sommes dépendants de signaux

potentiellement biaisés provenant des études observationnelles. C'est également le cas pour les IPP, mais la **répétition de certains résultats est un indice qu'il faut être attentif à la survenue d'effets indésirables, y compris graves, avec les IPP, surtout en cas de prise prolongée.** Vu le nombre très élevé de patients prenant un IPP, un risque, même faible, peut poser un problème significatif au niveau de la population.

- Pour l'instant, les caractéristiques des éventuelles personnes à risque de développer des effets indésirables sous IPP ne sont pas connues.
- En attendant des données plus solides, il convient d'être attentif lors de**l'instauration du traitement : indication étayée, durée de traitement prédéfinie et évaluation régulière**.
- Dans plusieurs études, les anti-H_2 ont semblé montrer une plus grande sécurité d'utilisation que les IPP. Ils provoquent aussi moins d'effet rebond. Il est regrettable qu'en Belgique aucun anti-H_2 ne soit plus disponible, contrairement à la plupart des pays avoisinants.
- Rappelons aussi que, lorsqu'on souhaite arrêter un traitement par IPP, le patient doit être informé de la possibilité d'un effet rebond à l'arrêt du traitement. Différentes stratégies peuvent aider le patient à arrêter en cas de difficultés : schéma dégressif (diminution de dose ou augmentation de l'intervalle entre les prises), prise d'un antiacide « de secours » ponctuellement en cas de plaintes [voir aussi Auditorium « Utilisation prolongée d'IPP »].

Sources

1 Moayyedi P et al. for the COMPASS investigators, Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multiyear, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin, Gastroenterology (2019), doi: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056.

2 Gastrointestinal disease: observational study and randomised trial give conflicting evidence on association between long-term PPI use and increased risk of death. NICE Medicines Evidence Commentary. September 2019.

3 Pirson L. Molenaar E. Protonpompremmers veilig genoeg? Pharma Selecta. November 2019.

4 Soloway B. Proton-Pump Inhibitors Probably Are Safe for at Least 3 Years of Chronic Use. NEJM Journal Watch General Medicine 2019. December 30.

5 Xie et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. BMJ 2019;365:l1580 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1580

6 Serious harms with long-term PPI use in older adults. Therapeutics letter. June 2020https://www.ti.ubc.ca/2020/06/26/126-serious-harms-with-long-term-ppi-use-in-older-adults/

7 Vahdatzade, B.; de Vries, R. Verhoogde mortaliteit bij protonpompremmers. Pharma Selecta. September 2019.

8 Koretz, Ronald L. In US veterans, PPIs were linked to increased all-cause and some cause-specific mortality compared with H2-blockers. Annals of Internal Medicine (2019 Jan 1) 171 (6): JC35-JC35.

9 Sun, S. et al. (2017), Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. Neurogastroenterol. Motil., 29: e12926. https://doi.org/10.1111/nmo.12926.

10 Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. Gut 2021:gutjnl-2021-325097. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325097

11Wan Q, Wu X, Li N, et al. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants. Gut 2019;68:762-764.

12 Yuan J et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studie. Gut Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ gutjnl-2020-322557

13 Czarniak P, et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2021 Dec 15. doi: 10.1111/bcp.15182. Epub ahead of print. PMID: 34907592.

14 Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of asthma in children. JAMA Pediatr. 2021;175(4):394-403. https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2776162

15 Proton Pump Inhibitors Associated With Increased Risks of Fractures and Asthma in Children. Worts pills, best pills. June 2021.

16 Wang Y-H. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0007

17 Stapleton FB. Do Proton-Pump Inhibitors Increase Risk for Fractures in Children? NEJM Journal Watch Pediatric and Adolescent Medicine, 2020. March 26.

18 Willems Roel P.J. et al. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Internal Medicine 2020. February, 24.

19 Hamerlinck H. Antiacides et augmentation du risque de colonisation intestinale par des germes multirésistants. Minerva.

December 2020.
20 Lee TC. McDonal EG. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Overcoming Resistance. JAMA Internal Medicine 2020, February 24.
21 Zuger A. Does Gastric Acid Suppression Encourage Antibiotic Resistance? NEJM Journal Watch 2020, March 3.
22 Van den bogert S. Antibioticumresistentie door maagzuurremmers? Ge-Bu 2020. 8(54) : 85-88
23 Li G. et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. Gut 2020*gutjnl-2020-323366*.
24 Lee S. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. Gut 2021. 70 (1): 76-84.
25 DeVault K. Are Proton-Pump Inhibitors Associated with Increased COVID-19 Risk? NEJM Journal Watch Gastroenterology. 2020, July 29.
26 Inhibiteurs de la pompe à protons : risque plus grand de covid-19 grave. Rev. Presc. Octobre 2020. 40(444) : 746
27Brett A. Proton-Pump Inhibitors and COVID-19 Severity. NEJM Journal Watch General Medicine. 2020, November 17.
28 Brett A. Another Look at PPI Use and COVID-19. NEJM Journal Watch General Medicine, Infectious Disease 2021. January, 12.
29 Hussain S et al. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease: Evidence-based meta-analysis of observational studies. Clinical Epidemiology and Global Health. 2019;7(1):46-52. DOI: 10.1016/j.cegh.2017.12.008.
30 Wu B et al. Association between proton pump inhibitors use and kidney diseases: A meta-analysis. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2018;11(7):6465-6473. EMBASE: 20180549422.
31 Saltzman J.R. Randomized Trial Supports Long-Term Safety of Proton-Pump Inhibitors. NEJM Journal Watch Gastroenterology 2019. June, 26.
32 More data on the association between PPIs and fracture risk. DTB 2020. DOi: 10.1136/dtb.2020.000014. Review of: Poly Tn, islam MM, Wu cc, et al. proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta analysis of observational studies. Osteoporosis Int 2019;30:103–14.
33 Khan M.A. et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Am J Gastroenterol 2019;00:1–8. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000500
34 DeVault KR. Further Evidence That PPI Use Is Not Associated with Dementia. NEJM Journal Watch Gastroenterology 2020. February 6.
35 He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms.*Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):490-497. doi:10.1097/BOR.0000000000000522.
36 Veettil S.K. et al. Association of proton-pump inhibitor use with adverse health outcomes : A systematic umbrella review of meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 ; 1-16. DOI: 10.1111/bcp.15103.

L'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: un effet favorable sur les hospitalisations, mais pas sur la mortalité

- **Message clé**
  - Dans l'étude EMPEROR-Preserved, un traitement avec l'empagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée a réduit l'incidence du critère d'évaluation primaire composé de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo. Ce résultat favorable était principalement dû à une diminution significative du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ; il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire[1].
  - Il reste difficile, sur la base de cette seule étude, de déterminer la place de l'empagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (traitement de fond ou traitement *add on*) ainsi que les patients qui tireraient le plus de profit d'un tel traitement. Il ne faut pas non plus perdre de vue les quelques rares effets indésirables graves observés avec les gliflozines dans le traitement du diabète.

- **En quoi cette étude est-elle importante ?**
  - Il existe peu de médicaments dont l'efficacité est établie dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (voir Folia décembre 2020)[2]. Aucune classe de médicaments n'a un effet positif clairement démontré sur la survie. Une mise à jour de la revue Cochrane parue sur le sujet en 2021 le confirme et montre, pour certaines classes (les antagonistes de l'aldostérone et le complexe sacubitril/valsartan), un léger effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque[3].
  - Les gliflozines dapagliflozine et empagliflozine ont récemment été ajoutées à l'arsenal thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, bien que leur place exacte dans le traitement reste incertaine (voir Folia février 2021). L'étude EMPEROR-Preserved a cherché à savoir si l'empagliflozine est également efficace chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

- **Protocole de l'étude**
  - Étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, menée auprès de 5 988 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe NYHA II-IV) et présentant une fraction d'éjection supérieure à 40%. Les patients ont été randomisés pour recevoir 10 mg d'empagliflozine une fois par jour ou un placebo en plus du « traitement habituel » de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (en traitement *add on*, donc). Le fabricant de l'empagliflozine était le promoteur de l'étude et a été étroitement impliqué dans le protocole, l'exécution et l'analyse de l'étude.
  - La moyenne d'âge des participants était de 72 ans. 80% des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II. La moitié des patients souffrait de diabète. Également, la moitié des patients souffrait d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Un tiers des patients avait une fraction d'éjection comprise entre 40 et 50%. Au début de l'étude, 85% des patients prenaient déjà un bêtabloquant, 80% prenaient un inhibiteur du système rénine – angiotensine (IECA, sartan ou, pour une petite minorité de 2%, le complexe sacubitril/valsartan) et 40% prenaient un antagoniste de l'aldostérone.
  - Le critère d'évaluation primaire était composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mortalité cardiovasculaire. Les critères d'évaluation secondaires étaient entre autres les composants individuels du critère d'évaluation primaire composé et la mortalité globale.

- **Résultats en bref**
  - Après un suivi médian de 26 mois, l'incidence du critère d'évaluation primaire était significativement moins élevée dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (13,8% *vs* 17,1% ; HR : 0,79 ; IC95% : 0,69 à 0,90 ; NNT = 31 sur la durée médiane du suivi). Cet effet favorable était principalement dû à une nette baisse du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (8,6% *vs* 11,8% ; HR : 0,71 ; IC95% : 0,60 à 0,83). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire (7,3% *vs* 8,2%; HR : 0,91 ; IC95% : 0,76 à 1,09) ou la mortalité globale (14,1% *vs* 14,3% ; HR : 1,00 ; IC95% 0,87 à

1,15).
- Les résultats favorables ont été observés tant chez des patients avec que sans diabète.
- L'effet semblait le plus grand chez les patients dont la fraction d'éjection était comprise entre 40 et 50%. Il n'y avait plus de différence statistiquement significative chez les patients ayant une fraction d'éjection égale ou supérieure à 60%.
- Les infections génitales et urinaires non compliquées et l'hypotension ont été plus fréquentes dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo. Le compte rendu des effets indésirables graves dans l'article principal est extrêmement sommaire; si l'on se réfère au tableau repris dans l'annexe supplémentaire, les cas d'hypoglycémie, d'acidocétose et d'infections génitales compliquées sont survenus à la même fréquence dans les deux groupes.

- **Commentaire du CBIP**
  - L'étude EMPEROR-Preserved est annoncée comme étant la première étude menée parmi des patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée qui ait atteint son critère d'évaluation primaire. Néanmoins, à ce jour, **les vastes études conduites chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée restent peu nombreuses**. Seuls le candésartan et l'irbésartan, la spironolactone et le complexe sacubitril/valsartan ont été étudiés dans des études de taille comparable et avec des critères d'évaluation comparables. Aucune de ces études n'a permis de démontrer un avantage au niveau d'un critère d'évaluation primaire composé de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque[4-7]. Des médicaments plus anciens, comme les bêtabloquants et les IECA, n'ont jamais été évalués pour cette indication dans de vastes études comme celle-ci.
  - L'effet positif sur le critère d'évaluation primaire composé **est induit par une réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque**; aucun effet n'est observé sur la mortalité cardiovasculaire. Certains autres groupes de médicaments montrent également un léger effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais pas sur la mortalité cardiovasculaire[3-7]. L'effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque semble plus marqué avec l'empagliflozine qu'avec les autres classes de médicaments, mais il s'agit ici de comparaisons indirectes ; aucune étude n'a effectué de comparaison directe entre l'empagliflozine et d'autres classes de médicaments.
  - Depuis 2016, les recommandations considèrent les **patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire (*mid-range* ou *mildly reduced*, soit entre 40 et 50%) comme un groupe distinct**, pour lequel une stratégie de traitement spécifique peut être indiquée[8]. Dans cette étude, ces patients sont néanmoins toujours inclus parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Ces patients semblant précisément être ceux qui profitent le plus d'un traitement par l'empagliflozine, il paraît probable que les résultats seraient nettement moins positifs si l'étude n'avait inclus que des patients ayant une fraction d'éjection préservée selon les critères actuels (fraction d'éjection supérieure à 50%). À titre de comparaison, la plupart des autres grandes études auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée fixaient la limite inférieure d'inclusion à une fraction d'éjection de 45%[4-7].
  - **Plus de 80% des patients inclus dans l'étude EMPEROR-Preserved avaient une insuffisance cardiaque légère (classes NYHA I et II).** Étant donné la très faible proportion de patients atteints d'insuffisance cardiaque plus sévère (classes NYHA III et IV), l'étude ne fournit pas suffisamment de preuves pour étayer un effet positif de l'empagliflozine chez ces patients.
  - L'étude compare l'empagliflozine au placebo en tant que traitement d'appoint (*add-on*) ajouté à un « traitement habituel ». Or, il n'existe **presque pas de recommandations pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée** et ce « traitement habituel » peut donc varier d'un patient à l'autre. Il nous est difficile, sur la base de cette étude, de déterminer la place de l'empagliflozine par rapport à d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque, de même que de déterminer la phase du traitement (traitement de fond ou *add on*) où l'empagliflozine doit idéalement être instauré.
  - L'utilisation de gliflozines dans le traitement du diabète a mis en évidence quelques **effets indésirables** rares, mais graves (acidocétose, amputations, gangrène de Fournier). Dans l'étude EMPEROR-Preserved, tout comme dans les études conduites chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, ces effets indésirables graves n'ont pas été

observés plus fréquemment dans le groupe intervention par rapport au groupe placebo, mais ces études sont de trop petite envergure et de trop courte durée pour détecter ces rares effets indésirables. La vigilance reste donc de mise à l'égard de ces rares effets indésirables graves.

- **Conclusion:** il semble bien que, pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, l'empagliflozine rejoigne les autres médicaments qui ont un effet positif sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais pas sur la mortalité cardiovasculaire (bêtabloquants, IECA, sartans, diurétiques d'épargne potassique, complexe sacubitril/valsartan). Sur la base de comparaisons indirectes, l'effet de l'empagliflozine semble plus substantiel que celui des autres médicaments, certainement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire. Des recherches complémentaires sont encore nécessaires pour savoir si l'empagliflozine va véritablement changer la donne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et quels patients en retireront le plus grand bénéfice. Lorsqu'il s'agit de pondérer les avantages et les inconvénients de l'empagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, il convient également de tenir compte des effets indésirables rares, mais graves, mis au jour en marge de l'utilisation des glifozines dans le traitement du diabète (acidocétose, amputations, gangrène de Fournier).
- L'Agence européenne des médicaments a autorisé l'extension de l'indication de l'empagliflozine à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée au mois de mars 2022. La possibilité d'utiliser les autres gliflozines dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée doit encore être étudiée. La récente directive de l'ESC, publiée en quasi-simultané avec l'étude EMPEROR-Preserved, ne mentionne pas encore les gliflozines parmi les options de traitement pour les patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou intermédiaire[8].

Sources

1Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction*N Engl J Med*. 2021;385:1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038

2 Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, Gibbs H. Management of heart failure with preserved ejection fraction*Aus Prescr*. 2020;43:12-7. doi: 10.18773/austprescr.2020.006

3 Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhbitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021, Issue 5. Art. No.: CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub3

4 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and a preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet.* 2003; 362:777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7

5 Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie M et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-67. doi:10.1056/NEJMoa0805450

6 Pitt B, Pfeffer MA, Asmann SF, Boineau R, Anand IS et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction*N Engl J Med.* 2014,370:1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731

7 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSp et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381:1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655

8 European Society of Cardiology. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*Eur Heart J.* 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

La lisdexamfétamine, une nouvelle option thérapeutique chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH

- Selon le RCP, la lisdexamfétamine, une prodrogue de la dexamphétamine, est indiquée dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez les enfants âgés de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante au méthylphénidate. Selon le RCP, le traitement doit être supervisé par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.
- Les études contrôlées par placebo sur l'efficacité de la lisdexamfétamine chez l'enfant et l'adolescent sont limitées. Chez les enfants et les adolescents sans échec préalable du méthylphénidate, on constate un effet plus important sur les symptômes du TDAH avec la lisdexamfétamine, par rapport au placebo. Il n'est pas clair si cet effet influence aussi positivement la qualité de vie.
- Seule une étude randomisée a évalué le groupe cible pour lequel la lisdexamfétamine est autorisée (patients dont le traitement par méthylphénidate a échoué). Dans cette étude ayant comparé la lisdexamfétamine à l'atomoxétine, la lisdexamfétamine a été associée à une amélioration plus rapide des symptômes du TDAH.
- Toutes les études randomisées avec la lisdexamfétamine sont de très courte durée (maximum 5 semaines de traitement à une dose stable), alors que les médicaments du TDAH sont souvent pris pendant plusieurs années.
- Chez l'enfant et l'adolescent, la lisdexamfétamine provoque très fréquemment les effets indésirables suivants : diminution de l'appétit, perte de poids, insomnie, céphalées et douleurs abdominales hautes. Le taux d'abandon en raison d'effets indésirables est plus élevé qu'avec le placebo.
- Bien que la lisdexamfétamine soit commercialisée à l'étranger depuis un certain temps, des questions subsistent quant à son innocuité, notamment en ce qui concerne les effets indésirables cardiovasculaires et psychiatriques tels que les idées/comportements suicidaires et la psychose. Des recherches complémentaires sont nécessaires.
- Le traitement par lisdexamfétamine est associé à une perte de poids cliniquement pertinente chez une petite proportion d'enfants et d'adolescents ; cela peut être une raison d'interrompre le traitement. Un retard de croissance peut également se produire pendant le traitement, sans preuve d'un effet négatif sur la taille adulte finale.
- En termes de réglementation, la lisdexamfétamine est assimilée aux stupéfiants et un risque de mésusage et d'abus ne peut être exclu.

Introduction

La lisdexamfétamine, qui fait partie des dérivés de l'amphétamine, est utilisée dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). La lisdexamfétamine est une **prodrogue** pharmacologiquement inactive **de la dexamphétamine**, un sympathomimétique qui stimule le système nerveux central. Après prise orale, la lisdexamfétamine est hydrolysée en dexamphétamine, qui est responsable de l'action pharmacologique.[1] La concentration maximale de dexamphétamine est atteinte 3,5 heures après la prise.[2]

Jusqu'à récemment, la dexamphétamine en préparation magistrale était le seul dérivé de l'amphétamine disponible en Belgique. Depuis septembre 2021, la lisdexamfétamine est également commercialisée sous le nom de spécialité Elvanse® (non remboursée, situation au 20/04/2022). Dans d'autres pays, la lisdexamfétamine est sur le marché depuis un certain temps, aux États-Unis depuis 2007.

Selon le RCP, la lisdexamfétamine est indiquée chez les enfants âgés de 6 ans et plus et les adolescents atteints du *trouble déficitaire de l'attention* avec *hyperactivité* (TDAH), **lorsque la réponse à un traitement antérieur par le méthylphénidate est jugée cliniquement insuffisante**. Elle doit être prescrite sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent.[1] La lisdexamfétamine est un médicament assimilé aux stupéfiants, faisant l'objet d'une **réglementation similaire à celle des stupéfiants** (voir Répertoire 2.9.1).

Profil d'efficacité

Parmi les études randomisées en double aveugle ayant évalué la lisdexamfétamine chez des enfants et des adolescents atteints de TDAH, une seule a été menée dans le groupe cible pour lequel la lisdexamfétamine est indiquée, à savoir les enfants et les adolescents qui ne répondent pas de manière adéquate au méthylphénidate.

Concernant les études qui ont évalué la lisdexamfétamine chez **des enfants et des adolescents atteints de TDAH en général** (donc pas spécifiquement dans le groupe non répondeur au méthylphénidate)[3, 4], voici ce que l'on peut noter :

- Les participants devaient être atteints d'une forme modérée à sévère de TDAH (score d'au moins 28 points sur une échelle d'évaluation du TDAH, allant de 0 à 54) pour être éligibles à l'étude. Étaient exclues les personnes présentant une maladie cardiovasculaire, une comorbidité psychiatrique, des tics ou le syndrome de la Tourette, ou un risque de suicide.
- Les études duraient maximum 8 semaines, en incluant la période d'ajustement posologique, et le traitement à dose stable durait maximum 5 semaines.[5]
- La lisdexamfétamine a apporté une amélioration significativement plus importante des symptômes selon le jugement de l'investigateur (critère d'évaluation primaire dans la plupart des études) et une plus grande probabilité de réponse (critère d'évaluation secondaire) par rapport au placebo.
- L'effet sur la qualité de vie a rarement été rapporté. Dans la seule étude ayant évalué ce critère, on a observé une légère amélioration de la qualité de vie tant dans le groupe lisdexamfétamine que dans le groupe placebo.
- Les résultats des études comparatives avec le méthylphénidate n'étaient pas univoques. Une étude a trouvé un effet plus important avec la lisdexamfétamine qu'avec le méthylphénidate chez les enfants et les adolescents (bénéfice supplémentaire de 5,6 points en moyenne, sur une échelle de 0 à 54 points), mais le taux d'abandon étant élevé (>40%), les résultats sont difficiles à interpréter.[6] Dans les études menées chez des adolescents, le bénéfice était plus limité et pas toujours statistiquement significatif (bénéfice supplémentaire de 2,1 à 3,4 points en moyenne, par rapport au méthylphénidate).[7] Une méta-analyse ayant regroupé les études menées chez les enfants et les adolescents a montré un meilleur effet avec la lisdexamfétamine, par rapport au méthylphénidate.[3]
- Pour plus de détails, voir le tableau récapitulatif dans + plus d'infos.

Aucune étude clinique comparative entre la lisdexamfétamine et la dexamphétamine n'a été trouvée.

En ce qui concerne l'efficacité **à long terme** de la lisdexamfétamine, nos sources mentionnent quelques études de suivi non randomisées, ayant une durée de suivi de 1 à 2 ans. Environ 2 participants sur 3 ayant initialement bien répondu à la lisdexamfétamine restaient répondeurs pendant le traitement d'entretien. Le taux d'abandon était important dans ces études.

Une étude a constaté significativement plus d'échecs thérapeutiques six semaines après l**'interruption** brutale **du traitement d'entretien** par la lisdexamfétamine.

Le profil d'efficacité de la lisdexamfétamine **en cas d'échec du méthylphénidate** est très peu étayé :

- Une RCT en double aveugle a comparé la lisdexamfétamine à l'atomoxétine chez 267 enfants et adolescents ne répondant pas suffisamment au méthylphénidate (voir + plus d'infos). La durée du traitement était de 9 semaines, dont 4 semaines d'ajustement posologique. Un enfant sur quatre a quitté l'étude prématurément dans les deux groupes de traitement. Le délai de réponse (critère d'évaluation primaire) était significativement plus court avec la lisdexamfétamine qu'avec l'atomoxétine : délai médian de respectivement 12 et 21 jours. À la fin du traitement, les résultats des critères d'évaluation secondaires étaient également en faveur de la lisdexamfétamine : amélioration plus nette des symptômes de TDAH selon le médecin-investigateur (effet modéré), plus grand nombre de répondeurs (73% contre 50%), plus grand nombre d'enfants en rémission (61% contre 46%) et plus grand bénéfice en termes de fonctionnement/comportement selon les parents (effet faible).[18 19, 20] L'effet sur la qualité de vie n'était pas documenté.
- Une analyse *a posteriori*[8b] d'une autre RCT contrôlée par placebo a évalué l'effet de la

lisdexamfétamine dans le sous-groupe de 26 enfants dont le traitement au méthylphénidate avait échoué. Après quatre semaines, une amélioration plus importante des symptômes de TDAH a été observée dans ce sous-groupe avec la lisdexamfétamine, par rapport au placebo (voir + plus d'infos). Cette étude était toutefois de très faible qualité.[21]

Profil d'innocuité

Effets indésirables[1]

- **Une diminution de l'appétit, une perte de poids, de l'insomnie, des céphalées et des douleurs abdominales hautes** sont très fréquentes avec la lisdexamfétamine (chez >10% des enfants et des adolescents).
  Effets indésirables fréquents (1-10%) : sensations vertigineuses, somnolence, tachycardie, sécheresse buccale, irritabilité, fatigue et fièvre.
  Chez les enfants, effets indésirables fréquents : tics, labilité émotionnelle, agressivité, constipation, rash ; chez les adolescents : anxiété, dépression, agitation, tremblements, palpitations, dyspnée, sensation de nervosité.
  Selon une méta-analyse en réseau, la lisdexamfétamine a été arrêtée plus fréquemment en raison d'effets indésirables par rapport au placebo.[3]
- Une **augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été** observée, aussi bien dans des études randomisées en double aveugle que dans des études de suivi en protocole ouvert.[3, 14, 15, 18] Chez une petite proportion d'enfants et d'adolescents, cette augmentation semblait avoir un impact clinique.
- Un **retard de croissance** a été observé pendant le traitement avec la lisdexamfétamine, mais aucune donnée n'a été trouvée concernant l'influence du traitement sur la taille adulte définitive.
- Les **effets indésirables cardiovasculaires** suivants ont été rapportés chez des enfants et/ou des adolescents prenant de la lisdexamfétamine : mort subite cardiaque, cardiomyopathie, syncope, arythmie, phénomène de Raynaud, AVC. Les données ne permettent pas d'évaluer la relation de causalité. Des effets indésirables cardiovasculaires graves ont été observés suite à la prise de stimulants principalement, mais pas exclusivement, chez des enfants et des adolescents présentant des anomalies cardiaques.[22, 23]
- Un **comportement agressif, un comportement hostile et des idées/comportements suicidaires** ont été signalés avec la lisdexamfétamine.[24] Selon des études non randomisées, l'utilisation de la lisdexamfétamine (et d'autres stimulants) chez les adolescents est associée à une incidence accrue de **psychose**.[23, 25, 26] Il n'est pas possible de déduire une relation causale de ce type d'études.
- Il semblerait que les stimulants **abaissent** le **seuil convulsif**, même chez les enfants et les adolescents sans antécédents d'anomalies EEG. Dans les études cliniques avec la lisdexamfétamine, les sujets épileptiques ont été exclus par précaution.[22]
- La lisdexamfétamine peut provoquer des sensations vertigineuses, une somnolence et des troubles visuels, notamment des difficultés d'accommodation et une vision floue. Ces effets indésirables peuvent avoir une influence modérée sur l'**aptitude à conduire des véhicules** et à utiliser des machines.[1] Chez les adolescents (et les adultes) conduisant un véhicule ou apprenant à conduire, la possibilité d'utiliser la dexamphétamine ou la lisdexamfétamine dans le traitement du TDAH est limitée par l'article 37bis de la loi sur la circulation routière, contrairement au méthylphénidate.[27]

Grossesse et allaitement[28-30]

- Nos sources concernant la grossesse et l'allaitement documentent la dexamphétamine, mais pas la lisdexamfétamine.
- Grossesse : la dexamphétamine n'a pas été associée à des anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes, mais les données sont rares. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né en cas d'utilisation en fin de grossesse. La consommation d'amphétamines à des fins récréatives a été associée à un risque accru (dose-dépendant) de naissance prématurée et un effet sur la croissance et le poids de naissance.
- Allaitement : la dexamphétamine n'a pas été associée à des effets néfastes chez l'enfant allaité, mais les données sont rares. En cas d'utilisation pendant la période d'allaitement, il faut être attentif à

l'apparition d'agitation, d'insomnie, d'une diminution de l'appétit et d'un ralentissement de la croissance chez l'enfant.

Contre-indications, précautions particulières, interactions[1]

- La lisdexamfétamine est **contre-indiquée** dans les cas suivants : hypersensibilité aux sympathomimétiques, utilisation concomitante d'IMAO ou utilisation d'un tel traitement au cours des 14 jours précédents, hyperthyroïdie ou thyréotoxicose, états d'agitation, maladie cardiovasculaire symptomatique, artériosclérose à un stade avancé, hypertension modérée à sévère, glaucome.
- La **croissance, l'état cardiovasculaire** (pression artérielle et fréquence cardiaque) et l'**état psychiatrique** doivent être surveillés tout au long du traitement.
- L'utilisation de stimulants du système nerveux central, tels que la lisdexamfétamine, est déconseillée chez les enfants et les adolescents présentant des anomalies cardiaques structurelles connues ou d'autres troubles cardiaques graves.
- En termes de réglementation, la lisdexamfétamine a été assimilée aux stupéfiants (voir Répertoire Intro.2.9.1). Comme pour toutes les amphétamines, il existe un risque d'**abus ou de mésusage**. La lisdexamfétamine a été développée dans l'espoir de réduire le risque d'abus (déjà connu pour la (dex)amphétamine), mais ce risque ne peut être exclu (voir + plus d'infos).[2, 22, 27, 31] Du matériel RMA (*activités de minimisation des risques)* est disponible pour les professionnels de la santé. Le RCP indique que les psychostimulants doivent être prescrits avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux ou de dépendance. Les signes d'intoxication chronique sont les suivants : dermatose, insomnie, irritabilité, hyperactivité, troubles de la personnalité, psychose.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, la dose ne doit pas dépasser 50 mg par jour.
- L'arrêt brutal après un traitement au long cours à fortes doses peut entraîner une fatigue extrême, une hyperphagie et une dépression.[28, 33]
- Les interactions suivantes sont mentionnées dans le RCP :
  - Risque de crise hypertensive en cas d'association avec les IMAO.
  - Diminution de l'efficacité des médicaments antihypertenseurs.
  - Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS et les IRSN (concernant le syndrome sérotoninergique, voir Répertoire Intro.6.2.4).
  - Potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes.
  - La lisdexamfétamine est un faible inhibiteur du CYP2D6 (voir le tableau Ic dans le Répertoire Intro.6.3).
  - Les médicaments qui modifient le pH urinaire influencent l'élimination des amphétamines : les médicaments qui acidifient les urines (p.ex. l'acide ascorbique) augmentent leur élimination, tandis que les médicaments qui alcalinisent les urines (p.ex. l'acétazolamide, bicarbonate de sodium) diminuent leur élimination, ce qui peut renforcer ou prolonger leur effet.

Commentaire du CBIP

- Dans son rapport sur la Prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du TDA/H, le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** recommande la dexamphétamine pour les enfants et les adolescents lorsque le méthylphénidate est inefficace, de préférence sous forme de préparation à libération prolongée. Au moment de la publication de ce rapport, une telle préparation n'existait pas en Belgique : la dexamphétamine n'était disponible que sous forme de préparation magistrale (libération normale) et la lisdexamfétamine n'était pas encore commercialisée. Pour son avis sur la dexamphétamine, le CSS s'est appuyé sur le guideline du NICE[34] et le guideline *Zorgstandaard ADHD* des Pays-Bas[31] (qui reprend les données probantes du NICE en ce qui concerne le traitement médicamenteux des enfants et des adolescents).
- Le choix du NICE en faveur des **stimulants** chez les enfants et les adolescents atteints de TDAH repose notamment sur l'argument de leur **action plus rapide** par rapport aux autres médicaments du TDAH (p.ex. l'atomoxétine et la guanfacine). Le choix de recommander le méthylphénidate en première intention et la lisdexamfétamine seulement en cas d'échec du méthylphénidate, repose à la fois sur des données probantes, les expériences d'experts et les indications autorisées.[34] Le guideline du

NICE, ainsi que les rapports des données probantes qui l'étayent, présentent toutefois un certain nombre de lacunes.

- En ce qui concerne nos connaissances sur le profil d'efficacité de la lisdexamfétamine, plusieurs lacunes importantes subsistent :
  - Des **critères de sélection stricts** ont été appliqués dans les études. Ainsi, les participants devaient présenter au moins une forme modérée à sévère de TDAH et ne devaient pas souffrir de tics ou du syndrome de la Tourette, ni présenter des comorbidités psychiatriques, un risque de suicide ou des antécédents de crises d'épilepsie. Autre critère d'exclusion : la présence de facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats des études ne peuvent donc pas être extrapolés aux enfants présentant un tableau clinique moins prononcé et/ou une comorbidité.
  - En raison de la **courte durée des études** randomisées et du **taux d'abandon** élevé dans les études de suivi, les résultats sont difficiles à interpréter pour la pratique clinique.
  - Toutes les études ont observé une **amélioration** cliniquement pertinente **des symptômes** selon le médecin-investigateur, mais une amélioration des symptômes ne s'accompagne pas nécessairement d'une amélioration de la qualité de vie.[36] La qualité de vie de l'enfant ou de l'adolescent n'a été rapportée que dans une seule étude avec la lisdexamfétamine, et celle-ci n'a trouvé aucune différence par rapport au placebo. Il s'agit là d'un critère d'évaluation qui mériterait d'être mieux évalué.
  - Une seule étude randomisée a été trouvée **chez des enfants et des adolescents dont le traitement au méthylphénidate avait échoué** - le groupe cible pour lequel la lisdexamfétamine est autorisée - et elle était de courte durée. Le résultat positif de cette étude était une amélioration plus rapide avec la lisdexamfétamine qu'avec l'atomoxétine, aucune différence n'ayant été observée en termes d'effets indésirables.
- En ce qui concerne le **profil d'innocuité à long terme de la lisdexamfétamine**, des incertitudes subsistent quant au risque d'effets indésirables cardiovasculaires et psychiatriques graves, et au risque de retard de croissance. Le Conseil Supérieur de la Santé propose d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement médicamenteux et de prévoir éventuellement des pauses médicamenteuses. Selon le Conseil Supérieur de la Santé, le suivi peut être assuré par le médecin généraliste, avec une bonne interaction entre le spécialiste et le médecin généraliste et en prêtant attention aux aspects suivants : taille et poids, pouls et pression artérielle, tics, symptômes psychiatriques tels que morosité, anxiété, psychose.
- Le risque d'**abus** est connu avec tous les médicaments du TDAH. Il convient d'y être particulièrement vigilant avec les substances de type amphétamine.
- La prise en charge des enfants et des adolescents atteints de TDAH se concentre non seulement sur les symptômes mais aussi sur les problèmes associés et l'impact sur la vie quotidienne. Pour plus d'informations sur la **prise en charge du TDAH**, le site Web Trajet de soins TDA/H peut être consulté. Cet outil web, développé avec le soutien du Service Public Fédéral Santé publique, s'appuie sur les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé et les guides de pratique clinique internationaux sur le TDAH (adaptés au contexte belge).
- Pour plus d'informations sur les autres **médicaments du TDAH**, voir le Répertoire 10.4.

Sources

1 Anonymous. Elvanse® - Résumé des Caractéristiques du Produit. 2021.

2 Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. Australian Prescriber 2013;36:1-2.doi:: 10.1016/.

3 Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2018;5:727-38.doi:http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4

4 Punja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD009996.doi:10.1002/14651858.CD009996.pub2

5 DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adolescents with ADHD? Drug Ther Bull 2013;51:114-7.doi:10.1136/dtb.2013.10.0208

6 Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:1208-

18.doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012
7 Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, et al. Randomized, double-Blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Drugs 2017;31:999-1014.doi:10.1007/s40263-017-0468-2
8 Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. 2007;29:450-63.doi:https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80083-X
8b Jain R, Babcock T, Burtea T, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Healt 2011;5:35. doi:https://doi.org/10.1186/1753-2000-5-35
9 Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:395-405.doi:10.1016/j.jaac.2011.01.007
10 Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. CNS Drugs 2013;27:743-51.doi:10.1007/s40263-013-0086-6
11U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552915. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552915
12 U. S. National Library of Medicine. Identifier: NCT01552902. Effectiveness of Vyvanse compared to Concerta in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder 2012. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01552902
13 Findling RL, Adeyi B, Chen G, et al. Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2010;15:559-68.doi:10.1017/S1092852900000535
14 Findling RL, Childress AC, Krishnan S, et al. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr 2008;13:614-20.doi:10.1017/s1092852900016898
15 Coghill DR, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase IV, 2-Year, open-label study in Europe. CNS Drugs 2017;31:625-38.doi:10.1007/s40263-017-0443-y
16 Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014;53:647-57.e1.doi:10.1016/j.jaac.2014.01.017
17 Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Drugs 2014;28:1191-203.doi:10.1007/s40263-014-0193-z
18 Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. CNS Drugs 2013;27:1081-92.doi:10.1007/s40263-013-0104-8
19 Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. CNS Drugs 2014;28:1059-69.doi:10.1007/s40263-014-0188-9
20 Nagy P, Häge A, Coghill DR, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. Eur Child Adolesc Psychiatry 2016;25:141-9.doi:10.1007/s00787-015-0718-0
21 NICE. Attention deficit hyperactivity disorder (update). [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE Guideline NG87. March 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ng87
22 Krull KR. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. UpToDate Jan 19, 2022.
23 FDA. Vyvanse pediatric postmarketing pharmacovigilance and drug utilization review. 2020. https://www.fda.gov/media/142074/download
24 Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, et al. Adverse drug reactions related to mood and emotion in pediatric patients treated for attention deficit/hyperactivity disorder: a comparative analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. J Clin Psychopharmacol 2019;39:386-92.doi:10.1097/JCP.0000000000001058
25 Moran LV, Ongur D, Hsu J, et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. N Engl J Med 2019;380:1128-38.doi:10.1056/NEJMoa1813751
26 Worst Pills Best Pills. New Study Finds Higher Risk of Psychosis with Amphetamine Treatment for ADHD. Worst Pills Best Pills December 2019.
27 Conseil Supérieur de la Santé. Prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du TDA/H. Conseil Supérieur de la

Santé mars 2021.
28 Anonymous. Martindale, The Complete Drug Reference.
29 Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de zwangerschap. Bijwerkingencentrum lareb 2019.
30 Anonymous. Amfetaminen bij ADHD tijdens de borstvoedingsperiode Bijwerkingencentrum lareb 2019.
31 Agentschap Zorg en Gezondheid. Zorgstandaard ADHD - EBRO module - Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. 04-02-2019.
32 Kaland ME, Klein-Schwartz W. Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers. Clin Toxicol (Phila) 2015;53:477-85.doi:10.3109/15563650.2015.1027903
33 Anonymous. Farmacotherapeutisch Kompas.
34 NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE Guideline (NG87) March 2018.
35 Faltinsen E, Zwi M, Castells X, et al. Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. BMJ Evid Based Med 2019;24:99-102.doi:10.1136/bmjebm-2018-111110
36 Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 2020;383:1050-6.doi:10.1056/NEJMra1917069

Effet limité du méthylphénidate sur l'apathie chez les patients Alzheimer

- **Message-clé**
  - L'étude ADMET-2 est une RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur l'effet du méthylphénidate sur les scores d'apathie chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans cette étude, l'utilisation du méthylphénidate a été associée à une légère amélioration des symptômes de l'apathie, sans amélioration du fonctionnement quotidien ou de la qualité de vie du soignant ou du patient.
  - Des recherches complémentaires sont nécessaires, à plus grande échelle et sur une plus longue durée, concernant le profil d'innocuité et l'effet sur des critères d'évaluation tels que la qualité de vie du soignant et du patient, avant de pouvoir déterminer la place éventuelle du méthylphénidate dans la maladie d'Alzheimer.

- **En quoi cette étude est-elle importante ?**
  - Dans la maladie d'Alzheimer, parmi les symptômes qui posent problème au niveau du comportement et des soins, l'apathie (voir « Plus d'infos ») est l'un des plus fréquents. L'apathie a un impact négatif sur la qualité de vie tant du patient que des soignants[1].
  - Cette RCT contrôlée par placebo a évalué l'intérêt du méthylphénidate (un médicament apparenté aux amphétamines, utilisé dans le TDAH) dans l'apathie liée à la démence. Jusqu'alors, les données disponibles se limitaient à des études de cas, des études observationnelles et quelques RCT de petite taille et de courte durée.)

- **Conception de l'étude**
  - ADMET-2 est une étude randomisée, contrôlée par placebo (durée du traitement : 6 mois). Les investigateurs ont recruté 199 participants, incluant à la fois des patients traités en ambulatoire et des résidents de maisons de repos et de soins ou de résidences-services. L'âge médian des patients était de 76 ans (71 à 81 ans).
  - Interventions: dose initiale de 10 mg de méthylphénidate par jour, portée à 20 mg sur une période de 3 jours, ou un placebo. Dans les deux groupes, du matériel éducatif était fourni au prestataire de soins, qui bénéficait d'une séance thérapeutique hebdomadaire et disposait d'un point de contact en cas de situation de crise. La durée totale du traitement était de six mois.
  - Critères d'évaluation primaires : (1) évolution du score d'apathie après 6 mois (selon le prestataire de soins) ; (2) perspective d'amélioration après 6 mois selon l'avis global d'un médecin-investigateur.
  - La sécurité a été étudiée sur la base d'un enregistrement systématique des effets indésirables.

- **Les résultats en bref**
  - Résultats pour les critères d'évaluation primaires :
    Au début de l'étude, le score moyen d'apathie était de 8,0 dans le groupe méthylphénidate et de 7,6 dans le groupe placebo. Après 6 mois de traitement, le score d'apathie était de 3,5 dans le groupe méthylphénidate contre 4,7 dans le groupe placebo. Le bénéfice observé avec le méthylphénidate était statistiquement significatif par rapport au placebo, mais la pertinence clinique de cet effet est incertaine (différence moyenne de - 1,25 (IC à 95% de - 2,03 à - 0,47) sur une échelle de 12 points). La perspective d'amélioration après 6 mois n'était pas significativement différente d'un groupe à l'autre, d'après le médecin-investigateur.
  - Résultats pour les critères d'évaluation secondaires :
    Après 6 mois, 27% (24/89) des participants du groupe actif avaient un score d'apathie de 0 sur l'échelle NPI, contre 14% (13/90) des participants du groupe placebo. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne la fonction cognitive et les échelles ayant évalué le fonctionnement quotidien et la qualité de vie.
  - Aucune différence n'a été observée au niveau d'autres symptômes neuropsychiatriques, mais on a constaté une augmentation du comportement moteur aberrant (gestes répétitifs) dans le groupe intervention, par rapport au groupe placebo, mesurée à l'aide du NPI.
  - 17 « événements » graves ont été rapportés dans le groupe actif et 10 dans le groupe placebo, correspondant tous à des hospitalisations pour des affections non liées au traitement selon les investigateurs.

  - Les participants du groupe intervention étaient plus nombreux que les participants du groupe placebo à avoir perdu plus de sept pour cent de poids corporel après 6 mois (10 contre 6). Aucune différence n'a été relevée entre les groupes en ce qui concerne d'autres effets indésirables.
- **Limites de l'étude**
  - L'étude s'est intéressée à des patients ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer avait été posé. Il n'est donc pas possible de généraliser les résultats à une population plus hétérogène atteinte d'autres formes de démence (seules ou associées).
  - L'étude n'a pas directement évalué l'impact sur les soignants, sauf d'une manière indirecte (questionnaire EuroQol à 5 dimensions et 5 niveaux, et échelle de dépendance). L'impact de l'apathie sur la qualité de vie des soignants est l'un des effets les plus négatifs de la démence.
  - La durée du traitement était plutôt courte (6 mois) compte tenu de la durée de la démence (8 ans en moyenne).
  - Toutes les échelles utilisées portaient sur la mesure des symptômes. Aucune information n'est donnée au sujet de critères d'évaluation cliniques importants, tels que la qualité de vie et l'entrée en institution.
- **Commentaire du CBIP**
  - Cette étude menée chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer n'a observé aucun effet sur des critères d'évaluation importants dans le contexte de la démence, comme l'impact sur les soignants et la qualité de vie.
  - De nombreuses incertitudes persistent quant au profil d'innocuité du méthylphénidate dans une population âgée. Dans cette étude, le groupe sous méthylphénidate a connu plus de cas de comportement moteur aberrant et de perte de poids cliniquement significative que le groupe placebo.
  - L'étude durait six mois, ce qui pourrait être trop court pour détecter certains effets indésirables (notamment cardiovasculaires). Il ressort d'une étude rétrospective récente que la prise d'amphétamines pourrait être associée à une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires chez la personne âgée[5]. Des recherches complémentaires sur les risques cardiovasculaires et autres liés au méthylphénidate chez les personnes atteintes de démence sont nécessaires pour pouvoir mieux évaluer le profil bénéfice/risque dans cette population.

Sources

1 Scherer RW, Drye L, Mintzer J, et al. The Apathy in Dementia Methylphenidate Trial 2 (ADMET 2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):1-15. doi:10.1186/s13063-017-2406-5

2 Fredericks C. Methylphenidate for Apathy in Alzheimer Disease—Why Should We Care?*JAMA Neurol* 2021;78(11):1311-1313. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2942

3 Dky L, Wc C, A S, Ghy W. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry* 2021;36(9). doi:10.1002/gps.5556

4 Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry.* Published online September 15, 2017. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030316

5 Latronica JR, Taylor JC, Tuan WJ, Bone C. Are Amphetamines Associated with Adverse Cardiovascular Events Among Elderly Individuals? *Journal of the American Board of Family Medicine*2021;34(6). doi:10.3122/jabfm.2021.06.210228

Bon à savoir

Immunoglobulines : à partir du 1er juin 2022, uniquement remboursées en pharmacie hospitalière

Compte tenu de la disponibilité limitée des immunoglobulines, les conditions de remboursement sont modifiées. À partir du 1er juin 2022, seul le médecin spécialiste pourra prescrire les immunoglobulines polyvalentes pour administration par voie intraveineuse et sous-cutanée, et elles pourront uniquement être remboursées si elles sont délivrées par une pharmacie hospitalière. L'objectif de ce changement est de pouvoir réagir rapidement en cas de problèmes d'approvisionnement et de garantir la continuité du traitement. Voir le communiqué de l'AFMPS (01/04/22) pour plus d'informations.

Informations récentes avril 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en médecine spécialisée
- sphéroïdes de chondrocytes autologues humains

Nouveautés en oncologie
- isatuximab

Nouvelles indications
- vaccin COVID-19 Moderna

Retours sur le marché
- mestérolone

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- exénatide inj. quot.
- hypromellose
- quinapril + hydrochlorthiazide

Autres modifications
- Admission au remboursement : cariprazine et glucagon intranasal
- DHPC
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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).
🔻 : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois d'avril prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 29 mars 2022. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de mai.

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nouveautés en médecine spécialisée

sphéroïdes de chondrocytes autologues humains (Spherox®▼)

Les **sphéroïdes de chondrocytes autologues humains** (**Spherox▼**, chapitre 9.6., usage hospitalier) sont des agrégats de chondrocytes prélevés chez le patient par arthroscopie, multipliés *ex vivo*, et associés à une matrice extracellulaire auto-synthétisée. Ils sont ensuite réintroduits par arthroscopie. Ils ont pour indication la réparation de certaines lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule (synthèse du RCP). Ils ne doivent pas être utilisés en cas d'arthrose primaire ou d'arthrose avancée de l'articulation affectée. Leur application n'est pas recommandée chez les patients obèses et ils n'ont pas été testés chez les patients de plus de 50 ans.

Coût : *12 548 €* pour une dose (10-70 sphéroïdes/1 cm^2 de lésion), remboursé en b!

Nouveautés en oncologie

isatuximab (Sarclisa®▼🔻)

L'isatuximab (Sarclisa®▼, chapitre 13.2.1, usage hospitalier, médicament orphelin) est un anticorps monoclonal anti-CD 38 à administration intraveineuse qui a pour indication le traitement de troisième ligne de certains myélomes multiples chez l'adulte (synthèse du RCP). L'isatuximab expose à des effets indésirables fréquents et graves, y compris des décès.[4-7]

Coût : de 517 à 2 586 € pour un flacon de 5 ou 25 ml, remboursé en a!

Nouvelles indications

vaccin COVID-19 Moderna (**Spikevax®**)

Le vaccin Moderna contre la COVID-19 (Spikevax®, chapitre 12.1.1.15) est maintenant autorisé à dose réduite pour la vaccination des enfants de 6 à 11 ans. Voir Folia d'avril 2022.

Retours sur le marché

mestérolone (Proviron®)

La **mestérolone** (**Proviron®**, chapitre 5.3.4.) est à nouveau disponible en Belgique. Il s'agit d'un androgène à administration orale qui a pour indication l'hypogonadisme. Les contre-indications et effets indésirables sont ceux des androgènes (voir chapitre 5.3.4.).

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle :

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

exénatide injection quotidienne (Byetta®)

L'exénatide en injection quotidienne (Byetta®, chapitre 5.1.6) n'est plus disponible. Il reste disponible sous forme à libération prolongée, pour injection hebdomadaire. Dans la prise en charge du diabète de type 2, certains analogues du GLP-1 se sont avérés efficaces en prévention des événements cardiovasculaires chez les patients à haut risque cardiovasculaire, mais ce n'est pas le cas de l'exénatide (voir Folia mai 2019).

hypromellose (Isopto Tears®)

L'hypromellose (Isopto Tears®, chapitre 16.7), des larmes artificielles sous forme de collyre en monopréparation, n'est plus disponible. L'hypromellose existe encore en association. D'autres préparations sont également disponibles. Pour la prise en charge de la sécheresse oculaire, voir Folia mai 2020.

quinapril + hydrochlorthiazide (Accuretic®)

L'association quinapril + hydrochlorthiazide (Accuretic®, chapitre 1.1.4.) n'est plus disponible. D'autres associations à base d'un IECA et d'hydrochlorthiazide sont disponibles. Le CBIP rappelle que bien qu'elles puissent faciliter l'observance thérapeutique, de telles associations fixes ne permettent pas

d'ajuster individuellement la dose des différents principes actifs, et peuvent rendre plus difficile l'identification de la molécule en cause en cas d'apparition d'effet indésirable.

Autres modifications

Admissions au remboursement : cariprazine et glucagon intranasal

- La **cariprazine** (**Reagila®▼**, chapitre 10.2.4.), un antipsychotique atypique, est dorénavant remboursée en catégorie b!, sous certaines conditions, chez des patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs prédominants depuis 6 mois (chapitre IV, contrôle a priori). La cariprazine est commercialisée depuis février 2020 en Belgique (voir infos récentes février 2020). Des analyses post-hoc des données des patients avec symptômes négatifs modérés à sévères, inclus dans les études soumises dans le dossier d'enregistrement, ont montré un bénéfice de la cariprazine (et aussi de la rispéridone) versus placebo.[9] Une RCT précédente chez des patients avec symptômes négatifs prédominants depuis plus de 6 mois n'a pas montré de différence cliniquement pertinente par rapport à la rispéridone.[10,11]

Le coût de la cariprazine est également plus important que celui de la rispéridone.

- Le **glucagon par voie nasale** (**Baqsimi® ▼**, chapitre 20.1.1.5.), indiqué pour le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques à partir de l'âge de 4 ans, est admis au remboursement en catégorie b. Il s'agit d'une option thérapeutique intéressante pour le traitement de l'hypoglycémie sévère du patient diabétique. La poudre intranasale, bien que nettement plus chère que l'injection i.m., présente l'avantage d'être plus facile d'emploi et de ne pas devoir être conservée au réfrigérateur. Il n'est pas nécessaire d'inhaler après son administration. Elle peut donc être administrée si le patient est inconscient (voir infos récentes novembre 2020).

Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de "Dear Doctor Letter" sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le **site Web de l'AFMPS**.
Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®) : utilisation de vaccins vivants chez les nourrissons exposés à l'infliximab in utero ou pendant l'allaitement.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le sacituzumab govitecan (Trodelvy®), non encore commercialisé, a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Trodelvy®.

Sources générales

- British National Formulary, consulté la dernière fois le 30 mars 2022
- Martindale, consulté la dernière fois le 30 mars 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 30 mars 2022

Sources spécifiques

1 EMA EPAR-Assessment Report Spherox® : Procedure No. EMEA/H/C/002736/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spherox-epar-public-assessment-report_en.pdf
2 NICE, Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee, Technology appraisal guidance [TA508], March 2018
3 HAS, Commission de la transparence et Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis Spherox®, juin 2020
4 Rev Prescr. 2021. 41 (450) 254-255
5 Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. NICE 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/chapter/1-Recommendations
6 Michael E. Williams, MD, ScM, reviewing Moreau P et al. Lancet 2021 Jun 19. NEJM J Watch 2021, August 27.
7 Sarclisa-EPAR Procedural steps taken scientific information after authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sarclisa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
8 Sarclisa-Résumé des Caractéristiques du Produit
9 Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacité de la cariprazine sur les symptômes négatifs chez les patients atteints de schizophrénie aiguë : une analyse post hoc des données regroupées, Schizophr Res. 2019; 204 : 282
10 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire, août 2019, 39(430) : 571-3
11 Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, The Lancet, 2017, 389 : 1103-13

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.