FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2023

FOCUS

Traitement local de l'eczéma atopique

Cet article est dédié au traitement de l'eczéma atopique. Il apporte par ailleurs quelques précisions sur le positionnement du traitement avec des émollients, des corticostéroïdes et des immunomodulateurs topiques.

Douleurs neuropathiques diabétiques : que faire en cas d'échec d'une monothérapie ?

Lorsque le contrôle de la douleur est suboptimal sous monothérapie, l'étude OPTION-DM rapporte un soulagement similaire des douleurs neuropathiques diabétiques avec les trois combinaisons étudiées. Les médicaments concernés sont l'amitriptyline, la duloxétine et la prégabaline.

ACTUALITÉS

Pénurie de médicaments en pharmacie, dont plusieurs médicaments essentiels (notamment le paracétamol, l'amoxicilline) (mis à jour le 21/03/23)

Le CBIP encourage les pharmaciens à notifier tout médicament indisponible dont l'indisponibilité ne serait pas signalée dans Pharmastatut ou sur notre site Web. Dans ce contexte de pénurie, il est d'autant plus impératif de prescrire, de délivrer et d'utiliser les médicaments de manière rationnelle.

Le Répertoire "édition 2023": mise à jour d'une première série de chapitres

Dans le cadre de la révision annuelle du *Répertoire Commenté des Médicaments*, une première série de chapitres vient d'être révisée et publiée en ligne.

Remerciements aux experts

Les articles Folia sont régulièrement relus par des experts avant d'être finalisés. Nous remercions les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2022.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- Vaccin COVID-19 comme dose de rappel (VidPrevtyn Beta®▼)

Nouveautés en oncologie

- lenvatinib (Kisplyx®)
- pralsétinib (Gavreto®▼)
- sacituzumab govitécan (Trodelvy®▼)

Nouvelles indications et remboursements

- ozanimod (Zeposia®▼)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- adéfovir (Hepsera®)
- daunorubicine (Cerubidine®)
- hydrocortisone + framycétine à usage dentaire (Septomixine®)
- Insuman Basal® et Insuman Rapid®

- indométacine par voie rectale (Dolcidium®)
- quinapril 20 mg (Accupril®)
- tétryzoline (Visine®)
- thiopental (Thiobarbital B.Braun®)
- vaccin à virus vivant atténué contre le zona (Zostavax®)

PHARMACOVIGILANCE

Analogues des prostaglandines à usage ophtalmique et signal d'avortements spontanés

Que savons-nous à propos de la sécurité des analogues des prostaglandines à usage ophtalmique pendant la grossesse ? Que signifie le signal d'avortement spontané? Lisez cet article pour en savoir plus.

Antiémétiques dompéridone et métoclopramide : signal de risque d'AVC

Une étude suggère un lien entre la prise récente de métoclopramide ou de dompéridone et l'hospitalisation pour un premier AVC. Que signifient ces résultats et pourquoi des recherches supplémentaires sont-elles nécessaires?

Focus

Traitement local de l'eczéma atopique

L'eczéma atopique se traite avant tout localement, avec une combinaison d'émollients et de corticostéroïdes. Pour le traitement de l'eczéma atopique modéré à sévère, les préparations de corticostéroïdes moyennement puissantes à puissantes sont plus efficaces que les préparations peu puissantes. Aucune différence n'est constatée entre les préparations puissantes et très puissantes, ni entre les préparations moyennement puissantes et puissantes. La prévention des récidives repose essentiellement sur l'application systématique d'émollients. Une autre approche bien documentée chez les patients souffrant de récidives fréquentes est le traitement proactif par corticostéroïdes topiques (dermocorticoïdes).

Dans les formes sévères d'eczéma, un traitement local avec des immunomodulateurs (tacrolimus et pimécrolimus) est parfois envisagé, principalement au niveau des zones sensibles (par exemple autour des yeux, dans les plis cutanés). Les immunomodulateurs topiques peuvent aussi avoir une place en cas d'intolérance ou de contre-indication aux corticostéroïdes topiques. Les immunomodulateurs, qui ne se sont pas avérés supérieurs aux corticostéroïdes dans le traitement de l'eczéma, sont associés à un risque majoré de légers effets indésirables locaux (tels que sensation de brûlure et prurit) et un coût plus élevé.

Introduction

Le terme **eczéma** désigne un groupe de maladies inflammatoires de la peau qui se caractérisent par une combinaison de prurit et d'altérations cutanées polymorphes telles que rougeur, œdème, papules, vésicules, croûtes, squames et/ou lichénification. L'eczéma atopique est une forme d'eczéma chronique d'origine génétique et s'accompagne souvent d'autres affections allergiques telles que l'asthme et la rhinoconjonctivite. Dans de rares cas, l'eczéma est causé par une allergie alimentaire.

En cas d'eczéma atopique, la première étape consiste à éviter autant que possible**les allergènes et les facteurs aggravants** (par exemple transpiration, climat chaud ou froid, certains textiles (tissus rugueux comme la laine), maladie, stress, produits d'entretien, savon et shampoing). Ces facteurs aggravants n'étant pas toujours présents, la gravité de l'affection peut varier.

La **gravité de l'eczéma** est estimée visuellement, sur base de la présentation clinique des altérations cutanées telles que rougeurs, œdèmes, papules et lésions de grattage. Il existe plusieurs échelles validées permettant d'évaluer la gravité de l'eczéma.

Le Three Item Severity score est particulièrement adapté à la pratique quotidienne. Cette échelle évalue trois aspects de l'eczéma : la rougeur, l'œdème/les papules et les lésions de grattage. Un score de 0 à 3 est attribué à chacun de ces aspects, selon leur sévérité (absent=0, léger=1, modéré=2, sévère=3). Les trois scores sont ensuite additionnés : un score < 3 = eczéma léger, un score de 3 à 6 = eczéma modéré et un score ≥ 6 = eczéma sévère[1].

Dans les études, des outils plus complexes sont utilisés, tels que le SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*). Le SCORAD est un outil qui évalue l'étendue et l'intensité des lésions ainsi que les symptômes subjectifs (prurit et troubles de sommeil) sur une échelle visuelle analogique[2].

Le présent article est une mise à jour de notre précédent article sur l'eczéma atopique (Folia d'avril 2007). Nous nous fondons principalement sur les derniers guidelines du NHG[1] (2014) et du NICE (2021)[3], et sur une revue Cochrane récente ayant évalué le traitement topique par corticostéroïdes. Seuls les traitements topiques sont abordés ici. Dans les formes très sévères, des immunomodulateurs systémiques (tels que certains inhibiteurs d'interleukine ou de Janus kinase) ou des photothérapies sont également utilisés.

Les émollients

Les émollients hydratent la peau et atténuent le prurit et l'irritation. Ils sont utilisés pour éviter les poussées lors des phases plus calmes d'eczéma atopique. Les émollients sont proposés comme traitement de base de l'eczéma. Il est suggéré de les utiliser en permanence, même lorsque les lésions eczémateuses ont disparu. Les guidelines du NICE et du NHG conseillent par exemple une crème au cétomacrogol ou une crème lipophile à base d'urée comme émollients[1,3]. La teneur en graisse du produit est déterminée sur la base de la sécheresse de la peau et des préférences personnelles du patient.

Une revue Cochrane incluant plusieurs RCT conclut que les émollients présentent plusieurs bénéfices prouvés: ils prolongent notamment le délai jusqu'à une nouvelle poussée, réduisent le nombre de poussées et la quantité de corticostéroïdes nécessaire (degré de certitude faible à modéré)[4]. Les données probantes disponibles ne permettaient pas de se prononcer en faveur d'une crème

spécifique. Les émollients étudiés étaient des crèmes à base d'urée, d'acide glycyrrhizique, de glycérol et d'avoine. Ces crèmes, à l'exception des crèmes à l'urée, ne sont pas couramment utilisées comme préparations magistrales en Belgique mais elles sont disponibles en vente libre.

Une RCT récente a montré que l'application quotidienne d'émollients dès les premiers jours après la naissance jusqu'à l'âge de 2 mois réduit l'incidence de la dermatite atopique au cours de la première année de vie chez les enfants à haut risque de dermatite atopique[5].

Les corticostéroïdes en application locale

Si le traitement avec les émollients ne suffit pas, des corticostéroïdes topiques (dermocorticoïdes) sont utilisés en traitement de base dans l'eczéma atopique.

Le traitement au moyen de dermocorticoïdes est parfois source d'incertitude : quelle puissance de corticostéroïdes faut-il utiliser pour une réduction adéquate des symptômes, quel véhicule privilégier en fonction du type d'eczéma, à quelle fréquence faut-il appliquer le corticostéroïde et pendant combien de temps, comment prévenir les rechutes en cas de récidives fréquentes et à quels effets indésirables peut-on s'attendre ?

Il n'existe pratiquement aucune RCT sur le choix du véhicule. Le**choix du véhicule** sera déterminé en fonction de la présentation clinique. Face à un eczéma suintant, le choix se porte sur un corticostéroïde en crème ou en lotion. Face à un eczéma sec, le choix se portera plutôt sur un corticostéroïde à base grasse (p. ex. pommade).

Une récente revue *Cochrane* a examiné les autres questions qui se posent souvent au sujet du traitement par dermocorticoïdes[6]. Dans cette revue, les auteurs ont résumé les résultats de plusieurs études ayant comparé différents schémas de traitement. L'une des principales limites des études incluses dans cette revue était la durée souvent très courte (entre 1 et 6 semaines). Des études de courte durée sont mal conçues pour évaluer l'efficacité d'un traitement chronique comme celui qui est requis dans l'eczéma atopique.

> Au total, la revue a inclus 104 études randomisées, représentant un total de 8 433 patients. La majorité des études ont été menées en milieu hospitalier et dans des pays à revenu élevé. Il s'agissait surtout d'études à court terme (durée comprise entre 1 et 6 semaines). Les études ayant évalué la prévention des rechutes duraient plus longtemps, mais jamais plus de 6 mois. L'âge des participants était variable, 43 études n'incluaient que des enfants. La gravité de l'eczéma a été jugée modérée ou sévère dans 51 études, légère à modérée dans 16 études et légère à sévère dans 3 études. Dans 34 études, la gravité de l'eczéma n'était pas rapportée. Parmi les études incluses, aucune n'a utilisé un traitement combiné (par exemple, des corticostéroïdes associés à des antimycosiques ou des antibiotiques).

Puissance du corticostéroïde

Les spécialités disponibles sont classées en quatre catégories en fonction de leur puissance (très puissantes, puissantes, moyennement puissantes et peu puissantes), qui dépend de la nature de la molécule et de la concentration en principe actif. (voir Répertoire 15.2 Corticostéroïdes). En ce qui concerne les préparations magistrales, voir le FormulaireThérapeutique Magistral (TMF) pour connaître les préparations disponibles et leurs concentrations maximales recommandées.

Pour le premier traitement, le choix se porte généralement sur le corticostéroïde le moins puissant estimé capable de réprimer les symptômes (stratégie *step up*). Lorsque les manifestations sont plus graves, une préparation très puissante est parfois initiée d'emblée, à laquelle on substitue ensuite une préparation moins puissante en cas de réponse favorable (stratégie *step down*). Aucune RCT comparative de ces deux stratégies n'a pu être trouvée. La revue Cochrane n'est donc pas en mesure de nous renseigner sur le profil d'efficacité et d'innocuité de ces stratégies.

La revue Cochrane conclut que, dans l'eczéma modéré à sévère, les préparations puissantes et moyennement puissantes sont supérieures aux préparations peu puissantes. Par contre, les préparations très puissantes ne se sont pas révélées supérieures aux préparations puissantes.

Pour le critère d'évaluation « réponse complète ou partielle », les comparaisons suivantes ont été évaluées:
- Préparations moyennement puissantes *versus* préparations peu puissantes :
  Rapport de cotes (RC) 2,07 (IC à 95% de 1,41 à 3,04) ; niveau de preuve modéré (statistiquement significatif)
- Préparations puissantes *versus* préparations peu puissantes : RC 3,71 (IC à 95% de 2,04 à 6,72) ; niveau de preuve modéré (statistiquement significatif)
- Préparations puissantes *versus* préparations moyennement puissantes : RC 1,33 (IC à 95% de 0,93 à 1,89); niveau de preuve modéré (statistiquement non significatif)
- Préparations très puissantes *versus* préparations puissantes : RC 0,53 (IC à 95% de 0,13 à 2,09) ; faible niveau de preuve (statistiquement non significatif)

Note concernant les résultats des études ayant comparé les préparations très puissantes aux préparations puissantes : seules 3 études de petite taille, incluant principalement des enfants, ont été examinées pour cette analyse. Le niveau de preuve est donc faible.

Fréquence d'application du corticostéroïde

Les résultats de la revue Cochrane confirment qu'une seule application par jour de corticostéroïdes topiques suffit généralement pour obtenir une guérison complète ou une nette amélioration des lésions cutanées.

Pour le critère d'évaluation « réponse complète ou partielle », la comparaison suivante a été évaluée :
- Traitement 1 x par jour *versus* traitement 2 x par jour : RC 0,97 (IC à 95% de 0,68 de 1,38).

La stratégie *step down* peut consister à diminuer la puissance de la préparation, mais aussi à en réduire progressivement la fréquence d'application. Il n'existe aucune RCT sur cette stratégie thérapeutique. La revue Cochrane n'est donc pas en mesure de nous renseigner à ce sujet.

Durée du traitement corticostéroïde

Le traitement par corticostéroïde doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète ou l'amélioration manifeste des lésions cutanées. En cas de réponse insuffisante, il faut d'abord évaluer l'observance thérapeutique et la prise en charge de possibles facteurs aggravants, notamment une allergie au corticostéroïde. Dans un deuxième temps, le corticostéroïde choisi peut éventuellement être remplacé par une préparation plus puissante. Le guideline du NHG sur l'eczéma recommande de réévaluer le traitement après 1 à 2 semaines[1].

Traitement proactif (prévention des rechutes)

Un traitement proactif consiste à appliquer un dermocorticoïde deux fois par semaine, en une seule application quotidienne, pendant deux jours consécutifs (« traitement de fin de semaine »). Ce traitement vise à prévenir les rechutes chez les patients présentant des récidives très fréquentes.

D'après la revue Cochrane, le traitement proactif entraîne une diminution substantielle du risque de rechute, tant chez l'adulte que chez l'enfant, et quel que soit le degré d'eczéma atopique (niveau de preuve modéré).

Le traitement proactif a réduit le risque de rechute de 58% à 25% (niveau de preuve modéré) : RC de 0,43 (IC à 95% de 0,32 à 0,57) (statistiquement significatif).

Données de sécurité

Les dermocorticoïdes sont connus pour être susceptibles de provoquer divers effets indésirables locaux et systémiques. Les effets indésirables locaux et systémiques (voir Répertoire 15.2. Corticostéroïdes > rubriques Effets indésirables et Précautions particulières) dépendent du corticoïde: de sa concentration et de sa puissance, du véhicule (une pommade est en général plus absorbée qu'une crème ou une lotion), de la durée du traitement. D'autres facteurs entrent en ligne de compte : l'état de la peau mais aussi la nature de l'affection traitée, sa localisation (p. ex. plutôt au niveau du visage ou des organes génitaux) et son étendue, ainsi que l'âge du patient. L'utilisation de fortes doses ou de préparations puissantes à très puissantes, et l'application sur une peau lésée ou sous un pansement occlusif, expose à un risque accru d'effets indésirables.

Les corticostéroïdes sont associés à des effets indésirables locaux, en particulier avec les préparations puissantes à très puissantes. Les principaux effets indésirables observés sont : atrophie cutanée, vergetures, télangiectasies, infections, et dermatite périorale.

Les études révèlent que les préparations puissantes à très puissantes peuvent influencer le taux de cortisol, mais la pertinence clinique de cet effet est incertaine. Il existe trop peu d'études pour évaluer l'effet des corticostéroïdes sur la densité osseuse, le glaucome et la croissance. Il n'existe pas de données probantes concernant la survenue d'effets indésirables systémiques lors de l'utilisation de préparations peu à moyennement puissantes[1].

Les études discutées dans la revue Cochrane ne permettent pas d'évaluer la sécurité à long terme d'un traitement topique par corticostéroïdes chez l'enfant et l'adulte, en raison de la courte durée des études et de la notification insuffisante des effets indésirables. Les études n'ont pas rapporté d'augmentation du nombre d'effets indésirables en fonction de la puissance du corticostéroïde ni de la fréquence d'application.

La plupart des études incluses duraient entre 1 et 5 semaines, sans suivi après le traitement. Il est donc difficile de détecter les effets indésirables tels qu'une atrophie cutanée ou une hypopigmentation, qui mettent souvent des mois, voire des années, à se développer.

Les études ayant évalué l'efficacité d'un traitement proactif duraient souvent plus longtemps. Aucun cas d'effets locaux tels qu'une atrophie cutanée n'a été constaté dans ces études. La dose hebdomadaire de corticostéroïdes utilisée dans ces études est inférieure aux doses utilisées dans le traitement de l'eczéma. Les données de sécurité ne peuvent donc pas être extrapolées aux doses plus élevées de corticostéroïdes qui sont utilisées dans le traitement de l'eczéma.

En ce qui concerne l'utilisation pendant la grossesse, des effets indésirables ne sont attendus qu'en cas d'utilisation de doses élevées ou de préparations puissantes à très puissantes, en cas d'application sur une peau lésée.

Pour la plupart des médicaments appliqués localement, le risque de problèmes pendant **la grossesse et la période d'allaitement** est réduit vu la faible absorption systémique. Dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet négatif n'est à prévoir sur la grossesse ou l'enfant à naître. Les données les plus rassurantes concernant l'utilisation de ces préparations pendant la grossesse sont celles liées aux préparations peu à moyennement puissantes[6,7]. En cas d'utilisation de fortes doses ou de préparations puissantes à très puissantes, en cas d'application sur une peau lésée ou sous un pansement occlusif, des effets indésirables tels qu'un faible poids de naissance et une insuffisance surrénalienne peuvent se produire chez le fœtus et le nouveau-né[7,8].

Les immunomodulateurs topiques

Le pimécrolimus et le tacrolimus, deux inhibiteurs de la calcineurine, sont des immunomodulateurs et constituent des alternatives possibles aux dermocorticoïdes dans le traitement de fond de l'eczéma en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité des dermocorticoïdes. L'allégation selon laquelle une application sur le visage aurait une valeur ajoutée, n'est pas étayée par des études comparatives.

Dans une revue Cochrane de 2015 ayant comparé l'efficacité d'un traitement par tacrolimus topique avec d'autres traitements actifs dans la dermatite atopique, le tacrolimus 1 % ne s'est pas révélé supérieur aux préparations de corticostéroïdes moyennement puissantes à puissantes (faible niveau de preuve)[9].

Dans une synthèse méthodique de 2016, les inhibiteurs de la calcineurine topiques (pimécrolimus et tacrolimus) et les corticostéroïdes avaient une efficacité similaire, mais le traitement par inhibiteurs de la calcineurine était toutefois associé à davantage d'effets indésirables locaux, tels que prurit et sensation de brûlure sur la peau, de même qu'à un coût plus élevé. Aucune différence n'a été observée en termes d'atrophie cutanée, d'infections cutanées ou d'effets indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement[10].

Analyse de 12 RCT ayant comparé des immunomodulateurs (n=3 492) à des corticostéroïdes (n=3 462). La durée des études variait de 2 semaines à 6 mois. La gravité de l'eczéma variait de modérée à sévère. L'utilisation d'immunomodulateurs *vs* corticostéroïdes a résulté en pourcentages comparables d'amélioration de l'eczéma (81% *vs* 71% ; risque relatif de 1,18 ; IC à 95% de 1,04 à 1,34 ; p=0,01) et de réussite du traitement (72% *vs* 68% ; risque relatif de 1,15 ; IC à 95% de 1,00 à 1,31 ; p=0,04).

Les immunomodulateurs étaient associés à davantage d'effets indésirables (74% *vs* 64% ; risque relatif de 1,28 ; IC à 95% de 1,05 à 1,58 ; p=0,02), surtout à un pourcentage plus élevé de personnes présentant une sensation de brûlure (30% *vs* 9% ; risque relatif de 3,27 ; IC à 95% de 2,48 à 4,13 ; p=0,00001) et un prurit (12% *vs* 8% ; risque relatif de 1,49 ; IC à 95% de 1,24 à 1,79 ; p=0,00001). Aucune différence n'a été observée en termes d'atrophie cutanée, d'infections cutanées ou d'effets indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement. La courte durée de la plupart des études ne permet pas d'évaluer la sécurité des produits à long terme.

Notons aussi que le coût d'un traitement par immunomodulateurs est nettement plus élevé que celui d'un traitement par corticostéroïdes.

La question de savoir si l'utilisation d'immunomodulateurs est associée ou non à un risque accru de malignités fait depuis longtemps l'objet d'un débat[11]. Davantage d'études à long terme sont nécessaires pour déterminer le risque cancérogène, mais la plupart des données récentes sont rassurantes.

En 2005, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a introduit un « boxed warning » (avertissement encadré) pour les immunomodulateurs topiques (pimécrolimus et tacrolimus). En effet, plusieurs études animales avaient établi une incidence accrue de tumeurs malignes lors de la prise de ces produits. En décembre 2004, la FDA avait reçu 19 notifications de cas de patients atteints de lymphomes ou de cancers cutanés qui avaient été traités avec du tacrolimus topique. À la même date, la FDA avait également reçu 10 notifications de cas de pathologies malignes chez des patients traités avec du pimécrolimus topique.

Dans la littérature, certaines études montrent une association entre l'utilisation topique des immunomodulateurs (tacrolimus et pimécrolimus) et un risque accru de lymphomes, mais cette association n'a pas été trouvée dans d'autres études[12,13,14,15,16].

Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des immunomodulateurs topiques pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes)[17].

L'utilisation d'immunomodulateurs topiques pendant la grossesse n'est pas documentée. D'après les études menées chez les femmes non enceintes, les immunomodulateurs topiques sont très peu absorbés par la peau intacte et peuvent être utilisés de manière limitée pendant la grossesse.

Conclusion

- L'eczéma atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui implique souvent des facteurs déclenchants évitables. Il est important d'en tenir compte.
- Le traitement local reste la pierre angulaire pour toutes les formes d'eczéma atopique. Les formes très sévères peuvent justifier le recours à un traitement par immunomodulateurs systémiques (tels que certains inhibiteurs d'interleukine ou de Janus kinase) ou à une photothérapie.
- Les émollients font toujours partie du traitement de base de l'eczéma et s'utilisent de préférence en permanence, y compris après la résolution des lésions eczémateuses.
- La revue Cochrane sur les dermocorticoïdes dans l'eczéma conclut ce qui suit :
  - Dans l'eczéma modéré à sévère, l'efficacité des préparations moyennement puissantes et puissantes est supérieure à celle des préparations peu puissantes, et similaire à celle des préparations très puissantes. Une seule application par jour est aussi efficace qu'une application deux fois par jour.
  - Un traitement proactif peut être utilisé pour prévenir les rechutes chez les personnes présentant de fréquentes récidives.
  - Les données sur la sécurité et l'efficacité à long terme des corticostéroïdes en application locale restent insuffisantes.
- Les immunomodulateurs, le tacrolimus et le pimécrolimus, ont une place en cas d'intolérance aux dermocorticoïdes. Les immunomodulateurs ne se sont pas révélés supérieurs aux corticostéroïdes dans le traitement de l'eczéma atopique. Ils sont associés à un risque accru d'effets indésirables locaux (mineurs) sans qu'il y ait de preuves claires d'une réduction du risque d'atrophie cutanée. Certaines études ont observé un risque légèrement majoré de cancers cutanés et de lymphomes, mais cette

observation reste controversée. Les immunomodulateurs ont un coût nettement plus élevé.

Sources

1 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard eczeem. Mei 2014. Viahttps://richtlijnen.nhg.org/standaarden/eczeem

2 Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. Acta Derm Venereol. 1999;79(5):356-359. doi:10.1080/000155599750010256

3 NICE Atopic eczema in under 12s: diagnosis and managementhttps://www.guidelines.co.uk/skin-and-wound-care/nice-eczema-in-under-12s-guideline/207625.article

4 van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD012119. Published 2017 Feb 6. doi:10.1002/14651858.CD012119.pub2

5 Chaoimh CN, Lad D, Nico C, et al. Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants—The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy*. n/a(n/a). doi:10.1111/all.15491

6 Lax SJ, HarveyJ, AxonE, HowellsL, SanterM, RiddMJ, LawtonS, LanganS, RobertsA, AhmedA, MullerI, MingLC, PandaS, ChernyshovP, CarterB, WilliamsHC, ThomasKS, ChalmersJR.Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 3. Art. No.: CD013356. DOI: 10.1002/14651858.CD013356.pub2.

7 Lareb. Corticosteroïden op de huid tijdens de zwangerschap. Consulté le 20 septembre 2022.Site Web Lareb.

8 Centre de référence sur les Agents tératogènes. Centre de référence sur les Agents tératogènes. Consulté le 20 septembre 2022Site Web Le CRAT.

9 Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. Accessed 11 August 2022.

10 Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. J Am Acad Dermatol. 2016;75(2):410-419.e3. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1228

11Martindale. The complete drug reference. Consulté le 22 septembre 2022.

12 Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2021;157(5):549-558. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0345

13 Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges. 2021;19(9):1265-1269. doi:10.1111/ddg.14527

14 Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):375-381. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.075

15 Arana A, Pottegård A, Kuiper JG, et al. Long-Term Risk of Skin Cancer and Lymphoma in Users of Topical Tacrolimus and Pimecrolimus: Final Results from the Extension of the Cohort Study Protopic Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation (JOELLE). Clin Epidemiol. 2021;13:1141-1153. Published 2021 Dec 29. doi:10.2147/CLEP.S331287

16 Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Child & Adolescent Health 2022;0. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00283-8.

17 Lareb. Lokale middelen voor seborroisch of moeilijk te behandelen eczeem tijdens de zwangerschap Consulté le 3 janvier 2023Site Web Lareb.

Focus

Douleurs neuropathiques diabétiques : que faire en cas d'échec d'une monothérapie ?

Message clé

La plupart des directives internationales recommandent l'amitriptyline, la duloxétine, la prégabaline, ou la gabapentine pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient diabétique (DPNP – *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain*). Si la monothérapie est trop peu efficace, l'ajout d'une deuxième molécule est souvent recommandé et pratiqué, malgré un manque de données probantes.
L'étude OPTION-DM (*Optimal Pathway for TreatIng NeurOpathic paiN in Diabetes Mellitus*) est la première étude randomisée et méthodologiquement rigoureuse qui évalue et compare l'efficacité de trois combinaisons de traitements. Cette étude met en évidence un soulagement comparable des douleurs neuropathiques diabétiques avec les trois combinaisons. Lorsque le contrôle de la douleur est suboptimal sous monothérapie, ces associations diminuent davantage la douleur.

En quoi cette étude est-elle importante ?

La polyneuropathie dite « symétrique sensitive et/ou motrice » est le type de neuropathie le plus fréquent dans la population générale. Elle est plus fréquente en cas de diabète de type 2 (8%-25%) que de type 1, et sa fréquence augmente avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie : 42% après 10 ans et 50% après 25 ans. Environ 50 % des patients avec une polyneuropathie diabétique présenteront des douleurs neuropathiques, et pour la moitié d'entre eux, ces douleurs auront un impact sur le sommeil, la qualité de vie et l'humeur.
Les guidelines recommandent, comme traitement de première ligne des DPNP, l'amitriptyline (un antidépresseur tricyclique), la duloxétine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), la prégabaline ou la gabapentine (deux antiépileptiques). Ces médicaments, pris individuellement, offrent tout au mieux un soulagement de 50% de la douleur chez 50% des patients. La prise en charge des DPNP est donc limitée.

Protocole de l'étude

- Les patients inclus dans l'étude sont essentiellement diabétiques de type 2 (plus de 80%) et ont souffert de douleurs neuropathiques quotidiennes pendant au moins trois mois (voir « plus d'infos »).
- OPTION-DM est une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, et en essai croisé avec trois bras :
  - l'amitriptyline complétée par la prégabaline si nécessaire (A-P),
  - la prégabaline complétée par l'amitriptyline si nécessaire (P-A),
  - la duloxétine complétée par la prégabaline si nécessaire (D-P).

Ces trois bras sont chacun évalués de façon séquentielle durant 51 semaines en tout (voir « plus d'infos »).

- Le critère d'évaluation primaire est la différence, entre les trois bras, de l'intensité de la douleur, mesurée durant la dernière semaine avant le switch vers un autre bras. La douleur est évaluée au moyen du NRS (voir « plus d'infos »).
- Les critères d'évaluation secondaires sont entre autres : la différence, entre les monothérapies, du NRS mesuré durant la dernière semaine avant un éventuel changement vers le traitement combiné ; la qualité de vie mesurée via le SF-36 ; une mesure de l'anxiété et de la dépression via le HADS ; et une mesure de la sévérité de l'insomnie via le ISI (voir « plus d'infos » pour une explication des échelles).

- Population de l'étude :
  - 130 patients : 17% (22 patients) avec un diabète de type 1 et plus de 80% avec un diabète de type 2
  - douleurs neuropathiques aux mains et/ou pieds depuis au moins trois mois
  - polyneuropathie distale bilatérale et symétrique confirmée par le mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score)
  - douleur neuropathique distale bilatérale et symétrique, confirmée par le DN4 (Douleur Neuropathique 4 questionnaire)
  - intensité de la douleur ≥ 4 au NRS pendant une semaine, à l'arrêt de tout médicament
- La durée totale de l'étude est de 51 semaines, ce qui comprend les 16 semaines pour chaque bras et une période de 1 semaine de wash-out entre chaque bras. Le début de l'étude commence par une phase de titration de 2 semaines pour atteindre la dose maximale tolérée.
- Les traitements sont titrés en respectant la dose maximale de 75 mg par jour pour l'amitriptyline, 120 mg par jour pour la duloxétine, et 600 mg par jour pour la prégabaline.
- Le patient est sous monothérapie les six premières semaines de chaque bras. Si le contrôle de la douleur est suboptimal après ces six semaines (NRS de la 6ème semaine supérieur à 3), le traitement est complété par la deuxième molécule pendant les dix semaines suivantes.
- NRS (Numerical Rating Scale) : échelle d'auto-évaluation numérique de l'intensité de la douleur à 11 niveaux, allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable). Le NRS mentionné est une moyenne des NRS mesurés quotidiennement durant la semaine en question.
- Echelles de mesure utilisées pour évaluer les critères d'évaluation secondaires :
  - SF-36 (36 item Short Form Survey): test standardisé de mesure de la qualité de vie sur base d'un questionnaire. Un score élevé correspond à un meilleur état de santé.
  - HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) : questionnaire comportant 14 items à coter de 0 à 3 qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Plus le score est élevé, plus le risque est haut de souffrir d'anxiété et de dépression.
  - ISI (Insomnia Severity Index) : échelle de 7 questions qui permet d'évaluer la nature de l'insomnie, la satisfaction de la personne par rapport au sommeil, son fonctionnement au quotidien et son anxiété par rapport aux troubles du sommeil. Le score total varie entre 0 et 28, allant d'une absence d'insomnie à une insomnie sévère.

Résultats en bref

- Des 140 patients assignés de manière aléatoire à six séquences de traitement, 130 sont inclus dans l'analyse : 130 ont débuté un premier bras, 97 ont débuté un 2ème bras et 84 ont démarré le dernier bras. Leur moyenne d'âge est de 62 ans.
- Pour le critère d'évaluation primaire, il n'y a pas de différence significative entre les trois bras : le NRS moyen est passé de 6,6 au début de l'étude, à 3,3 au terme de chaque bras.
- Les combinaisons de traitements entrainent une réduction supplémentaire de la douleur entre les semaines 6 et 16, par rapport à la monothérapie (différence de réduction du NRS entre les combinaisons et monothérapies de 0.8).
- 35% des patients ont obtenu un soulagement de la douleur (NRS ≤ 3) avec la monothérapie, et 18% de patients supplémentaires avec l'ajout d'un deuxième agent.
- La comparaison du NRS mesuré lors des monothérapies ne révèle aucune différence entre les monothérapies. Le NRS à la semaine 6 était similaire pour les trois bras.
- Les scores mesurant la qualité de vie, la dépression et l'anxiété, et le sommeil, vont dans le sens d'une amélioration dans les trois bras, mais la pertinence clinique des résultats n'est pas claire.
- Les effets indésirables connus des médicaments étudiés sont fréquemment retrouvés dans l'étude OPTION-DM : étourdissements pour le bras P-A, bouche sèche pour le bras A-P, et nausées pour le bras D-P. La fréquence des effets indésirables graves ne différait pas de manière significative entre les différents bras.

Commentaire du CBIP

- Une limite importante de l'étude est liée au petit nombre de patients ayant été jusqu'au bout de l'étude. Seuls 59% des patients ont terminé les trois filières et 64% deux filières. Les résultats de l'étude doivent donc être interprétés avec prudence. Vu le taux d'abandon élevé, la question de la tolérance aux traitements combinés peut se poser.
- Les auteurs ont réalisé un choix de molécules à évaluer qui est pragmatique, ce qui limite de façon importante les informations que l'on peut tirer des résultats de l'étude (voir plus d'infos).
- Une autre stratégie de traitement, non envisagée ici, est celle de la monothérapie séquentielle (c'est-à-dire le passage d'une

monothérapie à une autre, avant de passer à une thérapie combinée).

- L'absence d'un groupe placebo est une limite de cette étude, mais son ajout aurait prolongé sa durée déjà conséquente. Sans compter la question éthique de ne pas donner un traitement considéré comme premier choix dans les guidelines (NeuPSIG et NICE).
- Les associations proposées et évaluées sont efficaces notamment parce que les modes d'action de ces médicaments diffèrent et sont en quelque sorte complémentaires.
- Une efficacité similaire, en monothérapie, des médicaments recommandés par les guidelines, est confirmée.

- D'autres combinaisons auraient pu être évaluées :
  - Le choix de l'amitriptyline dans cette étude est guidé par les guidelines qui le proposent en premier choix dans les douleurs neuropathiques chez l'adulte. D'autres antidépresseurs tricycliques sont également disponibles et auraient pu être évalués.
  - La combinaison « prégabaline d'abord et duloxétine ensuite » n'a pas été étudiée vu les résultats non concluants de l'étude COMBO-DN (voir ci-dessous). Par contre, la combinaison duloxétine-prégabaline est intégrée dans l'étude étant donné la prise unique de duloxétine et son moindre coût en Angleterre, ce qui est le cas en Belgique également.
  - La gabapentine n'a pas été évaluée pour des raisons pratiques : prises multiples (3x/j), longue durée d'ajustement posologique pour éviter sa toxicité (2 mois) et même classe thérapeutique que la prégabaline.
- Etude COMBO-DN (COmbination vs. Monotherapy of pregabalin and dulOxetine in Diabetic Neuropathy) : RCT publiée antérieurement qui démontre l'absence de réduction plus marquée de la douleur si la prégabaline est ajoutée à la duloxétine ou vice versa.

Conclusion

Un effet additif de certaines combinaisons de médicaments est démontré chez les patients diabétiques souffrant de douleurs neuropathiques dont la douleur n'est pas suffisamment contrôlée sous monothérapie.
Cette étude démontre une efficacité similaire pour les médicaments étudiés, qu'ils soient pris individuellement ou en association. Le choix de la prescription pourrait se faire en fonction du profil du patient et de ses comorbidités, des effets indésirables possibles et du coût du médicament, plutôt que sur son profil d'efficacité.

Bronnen/Sources

- *Tesfaye S, Sloan G, Petrie J* et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial, The Lancet 2022;400:680-90 (doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
- Elafros MA, Callaghan BC. Effective treatment pathways exist for DPNP, The Lancet 2022; 400:639-641 (doi.org/10.1016/ S0140-6736(22)01526-4)
- *Finnerup N, Attal N, Haroutounian S* et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations, Lancet Neurol. 2015;14(2): 162–173 (doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- NICE : Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, www.nice.org.uk/guidance/cg173
- *Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al.* Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013;154:2616–2625 (doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043)
- *Selvarajah D, Petrie J, White D et al.* Multicentre, double-blind, crossover trial to identify the Optimal Pathway for TreatIng neurOpathic paiN in Diabetes Mellitus (OPTION-DM) : study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2018; 19:578

Actualités

Pénurie de médicaments en pharmacie, dont plusieurs médicaments essentiels (notamment le paracétamol, l'amoxicilline) (mis à jour le 21/03/23)

Les pharmaciens nous signalent des **pénuries de plusieurs médicaments (essentiels) tels que le paracétamol, l'amoxicilline, le budésonide inhalé…** dans les pharmacies. Les pénuries ne sont pas spécifiques à la Belgique, d'autres pays européens y sont également confrontés (notamment la France[1]).

Les médicaments pour lesquels des pénuries sont signalées **ne sont pourtant pas toujours indiqués comme étant « (temporairement) indisponibles » sur notre site Web** (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de symbole au niveau de la spécialité). Ceci est dû au fait que pour les informations relatives à l'indisponibilité (temporaire) des médicaments, notre site Web se base sur les informations contenues dans la banque de données Pharmastatut de l'AFMPS. Les informations de cette banque de données ne reflètent donc pas entièrement la situation sur le terrain. Pourtant, les firmes pharmaceutiques sont légalement tenues de signaler les indisponibilités (temporaires) à l'AFMPS, comme le précise la procédure sur le site Web de l'AFMPS: « *Quand le titulaire d'autorisation ou le distributeur parallèle s'attend à ce que la totalité des commandes ne puisse pas être respectée dans les trois jours ouvrables, il doit en informer l'AFMPS le plus rapidement possible et au plus tard au début de l'indisponibilité.* »

Les pharmaciens peuvent signaler eux-mêmes les indisponibilités. Le CBIP encourage les pharmaciens à notifier tout médicament indisponible dont l'indisponibilité n'est pas signalée dans Pharmastatut ou sur le site web du CBIP (pas de symbole au niveau de la spécialité). Les pharmaciens peuvent, après s'être connectés, signaler une indisponibilité sur le site Pharmastatut dans la fiche de chaque spécialité (qui ne serait pas encore signalée comme indisponible). Un lien permet au pharmacien de s'identifier et de caractériser l'indisponibilité. Cette information est envoyée à la firme ainsi qu'à l'AFMPS. (mis à jour le 01/02/23)

Il est important que les médecins et les pharmaciens se concertent pour discuter des meilleures alternatives en cas d'indisponibilité du médicament prescrit. Le médecin peut en tenir compte lors des prescriptions ultérieures. Les tableaux comparatifs des prix sur le site du CBIP vous permettent de voir rapidement tous les médicaments ayant le même dosage : pour les afficher, cliquez sur « Par groupe » au-dessus des spécialités ou sur le symbole au niveau du conditionnement.

La pénurie d'un certain nombre de médicaments (essentiels) rend encore plus impérieuse la prescription, la délivrance et l'utilisation rationnelles de ces médicaments. Par le biais de ses rubriques « Positionnement », le **Répertoire** cherche à faciliter un choix rationnel, en proposant le meilleur choix et - le cas échéant - des alternatives, sur la base des meilleures preuves possibles.

- Pour les **analgésiques et les antipyrétiques** : voir le Répertoire 8.1. pour les médicaments à privilégier et les alternatives possibles.
- Pour les **bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés** : voir le Répertoire 4.1. Dans la bronchiolite du jeune enfant, aucun bénéfice n'a été démontré pour les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni pour la corticothérapie inhalée [voir Folia d'octobre 2016]. Dans le wheezing chez le jeune enfant, l'utilisation d'un aérosol doseur + chambre d'expansion (+ masque jusqu'à l'âge de 3 ans) donne une meilleure déposition pulmonaire que la nébulisation [voir Folia de février 2017].
- Pour les **antitussifs** : voir le Répertoire 4.2.1 : la toux ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux. L'efficacité des antitussifs n'est pas suffisamment étayée, que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. Les antitussifs ne sont pas utiles en cas de toux productive.
- Pour les **antibiotiques** : les antibiotiques ont seulement une place dans les infections ou surinfections bactériennes confirmées des voies respiratoires inférieures [voir les Folia de novembre 2022 et les numéros d'octobre des années précédentes]. Voir le guide BAPCOC (version novembre 2022) pour connaitre les meilleurs choix et les meilleurs alternatives dans les situations justifiant une antibiothérapie.

Mise à jour du 21/03/23
L'AFMPS a créé une task force composée d'experts afin de trouver des solutions à très court terme concernant les pénuries. Cette task force a notamment émis des recommandations pour les médecins et les pharmaciens concernant le budésonide en suspension (« temporairement indisponible » ou « disponibilité limitée » selon les spécialités, jusqu'à l'été 2023) (communiqué de l'AFMPS du 31/01/23)[2].

- **Patients adultes souffrant d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive (BCPO)**
  - **Traitement chronique:** la nébulisation de corticostéroïdes inhalés n'a pas sa place dans le traitement chronique de l'asthme ou de la BPCO. Un aérosol-doseur ou un inhalateur de poudre sèche (IPS) est à préférer.
  - **Traitement aigu :** le budésonide par nébulisation peut être utilisé, au besoin, en cas d'exacerbations, de manière très temporaire pour les patients hospitalisés.
- **Patients pédiatriques souffrant d'asthme**
  - **Traitement chronique** : la nébulisation de corticostéroïdes inhalés n'a pas sa place dans le traitement chronique de l'asthme. Les aérosols doseurs dotés d'une chambre d'inhalation ou IPS (pour les patients coopérants) sont à préférer.
  - **Traitement aigu** : en cas d'exacerbation de l'asthme, l'utilisation d'un β2 mimétique à courte durée d'action est indiquée, et le traitement par corticostéroïdes inhalés est préférable à la nébulisation. En cas de crise, le budésonide par nébulisation peut être utilisé très brièvement en seconde intention. Ce traitement doit être substitué le plus rapidement possible par une aérosol-doseur doté d'une chambre d'inhalation.
- **Patients pédiatriques atteints de faux croup** : le budésonide par nébulisation peut être utilisé en seconde intention pendant une très courte période, mais les corticostéroïdes systémiques constituent la thérapie de première intention en cas de faux croup sévère.

Le budésonide en suspension pour inhalation par nébuliseur ne peut pas être utilisé pour d'autres indications (bronchiolites, bronchite, infections des voies respiratoires…).

Cette même task force a également émis desrecommandations concernant l'utilisation de Sabril® (vigabatrin, « temporairement indisponible », retour prévu sur le marché : 01/07/23) (communiqué de l'AFMPS du 23/02/23)[3].

Un nouvel arrêté royal publié le 19 janvier 2023autorise la restriction temporaire de l'exportation par le ministre ou son délégué. En cas d'indisponibilité d'un médicament « essentiel », et sous certaines conditions, cet arrêté permet de soumettre les exportations à une autorisation préalable. Les demandes d'exportation peuvent être introduites via un formulaire en ligne et sont évaluées par l'AFMPS. Les médicaments concernés par cette restriction sont publiés au Moniteur belge (taper « Décision soumettant l'exportation » dans « Une expression exacte » puis cliquer sur « Recherche » et « Liste » pour afficher les médicaments concernés). Voir aussi le communiqué de l'AFMPS du 20/02/23[4].

Sources

1 La Revue Prescrire. Pénuries de médicaments : un phénomène ancien, qui s'aggrave.Dans l'actualité, 27/12/22.

2 AFMPS. Disponibilité limitée du budésonide en suspension pour inhalation par nébuliseur: recommandations pour les pharmaciens (hospitaliers) et les médecins(-spécialistes). Communiqué du 31/01/23.

3 AFMPS. Indisponibilité de Sabril 500 mg 100 comprimés pelliculés : recommandations pour les pharmaciens (hospitaliers), les médecins (-spécialistes) et les patients. Communiqué du 23/02/23.

4 AFMPS. Demande obligatoire d'exportation en cas d'indisponibilité de médicaments essentiels Communiqué du 20/02/23

Actualités

Le Répertoire “édition 2023”: mise à jour d’une première série de chapitres

Depuis l'année dernière, la révision annuelle du Répertoire se fait plus progressivement, par étapes successives réparties sur l’année. **Une première série de chapitres vient d’être révisée et publiée en ligne. Il s’agit des chapitres: Système cardio-vasculaire, Système gastro-intestinal, Pathologies ostéo-articulaires, Immunité, Dermatologie, Anesthésie, Agents de diagnostic.** Les autres chapitres suivront dans les mois à venir (en mars et juin 2023).

Les textes introductifs de ces chapitres ont été mis à jour, comme chaque année, avec l'aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l’Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation du Répertoire).
Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

- Rubrique « Gossesse et allaitement » :
  - La rubrique Grossesse a été remaniée dans les chapitres Système gastro-intestinal et Dermatologie. Dans les années à venir, cette rubrique sera également adaptée dans les autres chapitres, sur le même modèle.
  - La méthodologie et les sources utilisées pour ce travail de mise à jour sont les mêmes que celles que nous avons coutume d’utiliser pour cette rubrique (voir Intro.2.1.5.).
  - Jusqu'à présent, cette rubrique était seulement mentionnée pour les médicaments qui avaient été clairement associés à un effet néfaste chez l’humain. Désormais, tous les médicaments auront une rubrique « Grossesse ». Des phrases types sont utilisées pour distinguer, en l’absence d’indices clairs d’effets néfastes chez l’humain, les médicaments dont l’utilisation pendant la grossesse est considérée comme sûre et les médicaments dont la sécurité d’emploi pendant la grossesse ne peut être évaluée (en raison du manque de données).
- Système cardiovasculaire :
  - 1.1.1. Alpha-bloquants :
    - Les textes des différentes rubriques de ce chapitre et du chapitre 7.2.1. Alpha$_1$-bloquants (système urogénital) ont été harmonisés.
  - 1.1.3. Vasodilatateurs :
    - La place de ces médicaments dans la prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse a été précisée.
  - 1.5. Bêta-bloquants :
    - Il a été précisé quels bêta-bloquants sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique et quels bêta-bloquants nécessitent un ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique.
- Système gastro-intestinal :
  - La rubrique « Grossesse et allaitement » a été systématiquement ajoutée (voir ci-dessus).
- Pathologies ostéo-articulaires :
  - 9.1.1. AINS à usage systémique :
    - Des informations importantes ont été rajoutées dans la rubrique « Grossesse et allaitement ».
    - Dans la rubrique « Précautions particulières », nous soulignons le fait que le risque cardiovasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS, et que donc la prudence s’impose chez les patients atteints d’affections cardio-vasculaires, d’hypertension et à haut risque cardio-vasculaire.
  - 9.2. Arthrite chronique :
    - Concernant le méthotrexate et le complément d’acide folique recommandé, nous précisons que certaines sources préconisent de ne pas administrer l'acide folique le même jour que le méthotrexate.
  - 9.2.1. Méthotrexate (à faible dose) :
    - Dans la rubrique « Grossesse », nous avons rajouté qu’une contraception était aussi nécessaire les six mois après l’arrêt du traitement, en plus de la nécessité d’une contraception pendant toute la durée du traitement.
  - 9.3. Goutte :
    - Des informations concernant le fébuxostat ont été rajoutées.
- Immunité :
  - 12.1. Vaccins :
    - Mise à jour des tableaux concernant les vaccins mis à disposition gratuitement par les communautés : Tableau 12a (nourrissons, enfants et adolescents) et Tableau 12b (adultes).
    - Dans les rubriques « Positionnement », il est mentionné quels vaccins sont remboursés ou distribués par les communautés.
    - Dans le contexte des voyages, nous renvoyons désormais au site wanda.be « pour les médecins ». Les informations destinées aux médecins sont uniquement disponibles en anglais. Les informations sur le site wanda.be « pour les voyageurs » sont disponibles en français, néerlandais et anglais.

- 12.1.1.9. Vaccin contre la varicelle et vaccin contre le zona.
  - Mise à jour des informations sur la vaccination contre le zona, dans la rubrique « Positionnement », suite aux Folia de novembre 2022.
- 12.1.1.11. Vaccin contre le papillomavirus humain :
  - Mise à jour de la rubrique « Positionnement », suite aux Folia d'août 2022.
- 12.1.2.3. Vaccin contre la coqueluche :
  - Mise à jour des informations sur la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse, dans la rubrique « Positionnement », suite à notre article à ce sujet dans les Folia de décembre 2022.
- 12.3.2.2. Inhibiteurs des interleukines :
  - Mise à jour des rubriques « Indications », « Effets indésirables » et « Précautions particulières ».
- 12.4.1. Antihistaminiques H_1 :
  - Ajout des posologies pédiatriques.
- 12.4.3. Anticorps monoclonaux dirigés contre les Ig-E :
  - Mise à jour des rubriques « Effets indésirables » et « Précautions particulières ».

- Dermatologie :
  - La rubrique « Grossesse et allaitement » a été systématiquement ajoutée (voir ci-dessus).
  - 15.13.1. Pansements à base d'alginates :
    - Précision de la rubrique « Positionnement ».
- Anesthésie et Agents de diagnostic : pas de modifications de fond.

Actualités

Remerciements aux experts

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les deux rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de leur préparation, les articles sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction.

Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2022: M-H Antoine, B Boland, G Beuken, D Bijl, E Bottieau, T De Backer, C Daumerie, N D'Haeze, J De Hoon, M De Laat, G De Loof, M De Maesschalck, P Depuydt, A De Sutter, W Distelmans, Y Humblet, G Laekeman, J Longueville, M-C Nassogne, V Piessens, JM Rakic, T Roisin, J, Saevels, J Schoenen, G Top, H Van den Ameele, E Van Leeuwen, L Vansnick, M Van Winckel, K Verhofstadt.
Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues.
Veuillez nous excuser de toute omission involontaire.

Les rédacteurs en chef Prof. Dr. T Christiaens, Prof. Dr. JM Maloteaux.

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments janvier 2023

Nouveautés en première ligne
- vaccin COVID-19 (VidPrevtyn Beta®▼): vaccination de rappel contre la COVID-19

Nouveautés en oncologie
- lenvatinib (Kisplyx®): carcinome rénal
- pralsétinib (Gavreto®▼): cancer bronchique
- sacituzumab govitécan (Trodelvy®▼): cancer du sein

Nouvelles indications et remboursements
- ozanimod: colite ulcéreuse

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- adéfovir (Hepsera®)
- daunorubicine (Cerubidine®)
- hydrocortisone + framycétine à usage dentaire (Septomixine®)
- Insuman Basal® et Insuman Rapid®
- indométacine par voie rectale (Dolcidium®)
- quinapril 20 mg (Accupril®)
- tétryzoline (Visine®)
- thiopental (Thiobarbital B.Braun®)
- vaccin à virus vivant atténué contre le zona (Zostavax®)

Les nouvelles indications et remboursements de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 3 janvier. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces nouvelles indications et remboursements seront mis à jour à la date du 20 janvier.

Nouveautés en première ligne

Vaccin COVID-19 comme dose de rappel (VidPrevtyn Beta®▼)

Un nouveau vaccin contre la COVID-19 est commercialisé (**VidPrevtyn Beta® ▼**, chapitre 12.1.1.15). Il a pour indication une dose de **rappel chez les adultes ayant reçu précédemment un vaccin à ARNm ou à vecteur viral** (synthèse du RCP).
Il s'agit d'un vaccin à protéine sous-unitaire (comme le Nuvaxovid®) contenant la protéine Spike recombinante du variant Beta (B.1.351) et l'adjuvant AS03.
L'efficacité a été évaluée dans des études d'immunogénicité. On ne dispose pas d'études sur la prévention de formes sévères de COVID-19.
- Une étude a montré la non-infériorité du VidPrevtyn Beta® sur le taux d'anticorps contre Omicron BA.1 par rapport au vaccin à ARNm Comirnaty® utilisés comme dose de rappel chez des patients ayant reçu une primo-vaccination par vaccin à ARNm.
- Une seconde étude a montré une restauration de l'immunité contre différents variants du virus SARS CoV2 avec le VidPretvyn Beta® utilisé comme dose de rappel chez des patients ayant reçu une primovaccination par vaccin à ARNm ou vaccin à vecteur viral.

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux des autres vaccins contre la COVID-19. Des données cliniques sont nécessaires pour détecter d'éventuels effets indésirables rares.
Le Conseil Supérieur de la Santé n'a pas encore rendu d'avis concernant ce vaccin.
Il peut être **administré par injection intra-deltoïdienne au minimum 4 mois après une précédente dose** de vaccin COVID-19. Il doit être conservé avant et après reconstitution entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière. Après reconstitution, il doit être utilisé dans les 6h.[1]

Nouveautés en oncologie

lenvatinib (Kisplyx®)

Le lenvatinib (**Kisplyx®** , chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, **administration orale**) est un inhibiteur de protéines kinases qui a pour indication le traitement du **carcinome à cellules rénales avancé**, en association avec le pembrolizumab ou l'évérolimus (synthèse du RCP). Une autre spécialité à base de lenvatinib (Lenvima®) était déjà commercialisée pour le traitement de certains carcinomes thyroïdiens.
Des **données limitées** suggèrent **un allongement de la survie** avec ces associations de traitements, mais au prix **d'effets indésirables graves fréquents** (dont des décès), et un nombre élevé d'arrêt de traitement.
Le profil de sécurité du lenvatinib est celui des inhibiteurs de protéines kinases, avec en outre un risque d'allongement de l'intervalle QT. Il expose à des effets indésirables fréquents et parfois graves. Son association avec lepembrolizumab (Keytruda®) ou l'évérolimus expose au risque d'effets indésirables sévères cumulés des différentes molécules?[2-5]
Coût : 1650 € pour 30 gélules, non remboursé au 1er janvier 2023.

pralsétinib (Gavreto®▼)

Le pralsétinib (Gavreto®▼), chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, **administration orale**) est un inhibiteur de protéines kinases, dont celle du récepteur RET, comme le selpercatinib (Retsevmo®▼). Il a pour indication le traitement du**cancer bronchique non à petites cellules avancé** présentant une fusion du gène RET (synthèse du RCP). Il a reçu uneautorisation de mise sur le marché conditionnelle.
Le pralsétinib n'a été évalué que dans des **études avec critère d'évaluation intermédiaire** (imagerie), **sans comparateur actif**.
Le profil de sécurité du pralsétinib est globalement celui des inhibiteurs de protéines kinases. Ses **effets indésirables** sont **très fréquents**, dont certains **graves** (y compris des décès).[6,7]
Le **NICE ne recommande pas le pralsétinib** dans cette indication pour l'instant, étant donné le manque d'étude versus comparateur actif.[8]

Innocuité
Effets indésirables
- Des décès pour infections, pneumonies inflammatoires et hémorragies ont été rapportés dans les études.
- Des effets indésirables graves ont été signalés chez 21% des patients.
- Les plus fréquents (> 30%) : anémie, neutropénie, leucopénie, hypertension artérielle, constipation, élévation des enzymes hépatiques, douleurs musculo-squelettiques, fatigue.
- Très fréquents (>10%) : pneumonie infectieuse, troubles respiratoires, pneumonies inflammatoires, infections urinaire, augmentation de la créatinine, lymphopénie, thrombopénie, hémorragie, éruption cutanée, céphalées, œdème, fièvre, troubles gastro-intestinaux, troubles du goût, troubles métaboliques, élévation des CPK et des phosphatases alcalines.
- Fréquent : allongement de l'intervalle QT (5%).

Grossesse et allaitement
- Une contraception non-hormonale doit être utilisée pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt. Une contraception efficace doit également être utilisée si c'est le partenaire masculin qui est traité par pralsétinib.

Interacties
- Le pralsétinib est substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) et de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.). Le RCP déconseille l'administration concomitante d'inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de la P-gp, ainsi que celle d'inducteur puissant du CYP3A4. Si l'administration d'inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de la P-gp ne peut être évitée, la dose de pralsétinib doit être réduite. Si l'administration d'inducteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose doit être augmentée.
- Une modification de dose ou une interruption de traitement peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de médicament pouvant allonger l'intervalle QT.

Précautions particulières
- Avant l'instauration et pendant le traitement, il est conseillé de réaliser un ECG et de contrôler la tension artérielle, les enzymes hépatiques, les électrolytes.[6,7]

Posologie : 400 mg 1x p.j.

Coût 8692€ pour un mois de traitement, remboursé en a !

sacituzumab govitécan (Trodelvy®▼)

Le sacituzumab govitécan (**Trodelvy®▼**, chapitre 13.2.1, usage hospitalier, **administration intraveineuse**) est une **association d'un anticorps monoclonal** (sacituzumab, ciblant le récepteur TROP-2) **et d'un cytotoxique** (govitécan, métabolite actif de l'irinotécan qui est un inhibiteur de la topo-isomérase-1). Elle a pour indication le traitement en monothérapie du **cancer du sein triple négatif** non résécable ou métastatique n'ayant pas répondu à au moins deux traitements systémiques (synthèse du RCP).
Le profil de sécurité est globalement celui des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de la topo-isomérase 1.
Des **données limitées** montrent que le sacituzumab govitécan **semble allonger la survie de quelques mois**, mais au prix **d'effets indésirables très fréquents** et **parfois graves** pouvant **altérer la qualité de vie** (en particulier la **neutropénie**, sévère dans 50% des cas, et les diarrhées et vomissements).[9-13]
Le NICE conclut que ce traitement est efficace, mais souligne qu'il est trop coûteux.[14]
Coût : 1058€ pour un flacon de 200 mg de poudre à diluer, remboursé en a !

Nouvelles indications et remboursements

ozanimod (Zeposia®▼)

L'**ozanimod** a reçu comme **nouvelle indication** le traitement de la **colite ulcéreuse active modérée à sévère** chez les adultes n'ayant pas suffisamment répondu ou présentant une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique (synthèse du RCP). Son **remboursement en b !** est autorisé en cas de colite ulcéreuse sévère chez l'adulte malgré un traitement adéquat ou une intolérance ou contre-indication à ce traitement (voir les conditions complètes de remboursement et formulaires de demande).
L'ozanimod avait déjà comme indication le traitement de certaines formes de sclérose en plaques.
Dans la colite ulcéreuse, il semble **efficace** versus placebo **pour induire et maintenir une rémission** chez des patients présentant une forme active modérée ou sévère de colite ulcéreuse ayant insuffisamment répondu ou étant intolérants aux autres traitements. Il n'a **pas été comparé à d'autres traitements** dans cette indication.[15-18] Comme les autres modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P), il expose à des **effets indésirables potentiellement graves**. Depuis sa commercialisation, du matériel Risk Minimization Activities (RMA) a été mis à disposition des professionnels de la santé afin de limiter ces risques.

- Dans la colite ulcéreuse, l'ozanimod a fait l'objet de deux études randomisées contrôlées versus placebo chez des patients présentant une forme active modérée ou sévère ayant insuffisamment répondu ou étant intolérants aux autres traitements
  - La première a montré plus de rémission clinique à 10 semaines (critère primaire) sous ozanimod (18,4% versus 6%, statistiquement significatif).
  - La seconde a randomisé des patients ayant présenté une réponse clinique à l'ozanimod entre une prolongation de traitement par ozanimod et un passage au placebo. Les patients sous ozanimod ont présenté plus de maintien de la rémission clinique à 52 semaines (critère primaire, 37% versus 18,5%, statistiquement significatif).
- L'ozanimod n'a pas été comparé aux autres traitements dans cette indication.
- Les données de sécurité recueillies lors de ces essais correspondent à ce qui était déjà connu : principalement élévation des enzymes hépatiques, infection des voies respiratoires et céphalées. Des cas d'hypertension, altération des tests fonctionnels respiratoires, zona, œdème maculaire, œdème périphérique et tumeurs cancéreuses ont aussi été rapportés.[15-18]

Posologie : titration sur 8 jours jusqu'à 0,92 mg 1 x p.j.

Coût : 1.256,62€ pour un mois de traitement, remboursé en b !

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Les suppressions de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 3 janvier. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces suppressions seront mis à jour à la date du 20 janvier.

Sont mentionnés ici:
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les indisponibilités 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.

adéfovir (Hepsera®)

L'adéfovir n'est plus commercialisé. Il était utilisé pour le traitement de l'hépatite B chronique active. Voir lechapitre Médicaments de l'hépatite B chronique pour les principes de traitement.

daunorubicine (Cerubidine®)

La daunorubicine, un antibiotique utilisé comme antitumoral pour le traitement de certaines leucémies, n'est plus commercialisée.

hydrocortisone + framycétine à usage dentaire (Septomixine®)

L'association d'hydrocortisone et de framycétine sous forme de pâte dentaire n'est plus commercialisée. Elle était réservée à l'utilisation par le dentiste pour la désinfection canalaire lors de certaines interventions.

Insuman Basal® et Insuman Rapid®

Les insulines humaines à durée d'action rapide (Insuman Rapid®) et intermédiaire (Insuman Basal®) ne sont plus commercialisées. D'autres insulines humaines sont encore disponibles et sont a priori identiques (insuline humaines à action rapide et intermédiaire). Cependant, la disponibilité des dispositifs d'administration (« stylos ») propres à chaque spécialité pourrait être limitée, du moins temporairement. En outre, l'accessibilité des stylos et des aiguilles n'est pas toujours possible via l'officine et leur coût pourrait ne pas être pris en charge par l'INAMI, en fonction de la situation du patient.
Si la disponibilité des stylos pour l'injection des insulines humaine est limitée, ceci pourrait de facto entraîner un glissement vers des analogues insuliniques, avec des conditions de remboursement différentes (p.ex. en fonction de l'adhésion du patient à une convention diabétique). Il serait regrettable qu'une telle indisponibilité pousse les patients à abandonner un traitement qui leur convient et qui a toujours sa place dans la prise en charge du diabète.
En cas de passage à un analogue insulinique, le switch doit se faire sous contrôle strict du diabétologue.
Le CBIP déplore que les professionnels et les autorités aient été prévenus si tardivement de l'arrêt de commercialisation de ces spécialités à marge thérapeutique-toxique étroite. Ceci oblige les patients et les diabétologues à prendre des mesures rapidement, sans certitude que les alternatives puissent être mises en pratique.

indométacine par voie rectale (Dolcidium®)

L'indométacine à usage rectal n'est plus commercialisée. Elle reste disponible sous forme de spray cutané et de collyre ophtalmique. Si l'administration par voie rectale d'un AINS chez un adulte est indiquée, des formes suppositoires de diclofénac sont disponibles.

quinapril 20 mg (Accupril®)

La spécialité Accupril® n'étant plus commercialisée, il n'existe plus de quinapril au dosage de 20 mg. La spécialité restante est au dosage de 40 mg non sécable, ce qui ne permet pas d'obtenir les faibles doses initiales conseillées dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque. D'autres IECA sont disponibles dans ces indications.

tétryzoline (Visine®)

La tétryzoline en collyre pour traiter les irritations oculaires n'est plus commercialisée. Il n'existe plus de décongestionnant ophtalmique en monothérapie. Ces produits n'avaient pas d'efficacité démontrée et exposaient à un risque d'effet rebond et de glaucome.

thiopental (Thiobarbital B.Braun®)

Le thiopental, utilisé pour pratiquer des euthanasies, n'est plus disponible en Belgique. La spécialité Thiobarbital B.Braun® n'était disponible que via l'importation, pour laquelle il bénéficiait d'une dérogation. Le propofol peut constituer une alternative. Du thiopental vendu à l'étranger peut aussi être importé par le pharmacien sur demande individuelle, mais ceci nécessite des démarches administratives (voir communiqué de l'AFMPS du 28 novembre 2022). Voir plus d'explications dans le Folia de décembre 2022.

vaccin à virus vivant atténué contre le zona (Zostavax®)

Le vaccin à virus vivant atténué contre le zona n'est plus commercialisé. Son utilisation avait diminué au profit du vaccin recombinant (Shingrix®), dont les avantages sont : une efficacité probablement supérieure et de plus longue durée, et une administration possible chez les personnes immunodéprimées. Voir aussi la vaccination contre le zona dans le Répertoire et une discussion sur l'avis du CSS et du KCE dans les Folia de novembre 2022.

Sources

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 les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

1 VidPrevtyn Beta®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Kisplyx® – Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Aust Prescr 2017;40:242-3
4 Rev Prescrire 2023; 43 (471): 16-17
5 Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma. NICE 2018
6 Gavreto® – Résumé des Caractéristiques du Produit
7 Rev Prescrire 2022; 42 (470): 893
8 Pralsetinib for treating RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE 2022
9 Trodelvy® – Résumé des Caractéristiques du Produit
10 Aust Prescr 2022;45:144-5
11 Rev Prescrire 2022; 42 (464): 408-410
12 Med Lett Drugs Ther. 2021 Feb 8;63(1617):e24-5
13 Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies. NICE 2022
14 Sacituzumab govitecan. Mededeling NICE april 2022
15 Zeposia®- Samenvatting van de Productkenmerken
16 Zeposia®- Variation Assessment report CHMP – oct 2021.
17 Med Lett Drugs Ther. 2021 Sep 20;63(1633):147-51
18 Ozanimod for treating moderately to severely active ulcerative colitis. NICE 2022.

Pharmacovigilance

Analogues des prostaglandines à usage ophtalmique et signal d'avortements spontanés

Un article récent de *La Revue Prescrire* [1] attire l'attention sur un risque d'avortements spontanés en lien avec l'utilisation des analogues des prostaglandines en collyre durant la grossesse.

Diverses indications des analogues des prostaglandines

Système gastro-intestinal

Le *misoprostol* est utilisé comme gastro-protecteur (voir 3.1.1.3. Misoprostol et 9.1.1.7. Diclofénac + misoprostol).
Pour rappel, l'utilisation du *misoprostol* au cours du premier trimestre de la grossesse est associée à un **risque tératogène**.

Gynéco-obstétrique

En **gynéco-obstétrique**, la *dinoprostone* et le *misoprostol* sont indiqués pour l'induction du travail. Le *carboprost*, quant à lui, est utilisé en cas d'hémorragies du post-partum (Voir 6.4.1. Oxytociques).
Pour rappel, l'utilisation du *misoprostol* au cours du premier trimestre de la grossesse est associée à un **risque tératogène**.

Ophtalmologie

Les analogues des prostaglandines tels que le *latanoprost*, le *travoprost*, le *bimatoprost* et le *tafluprost* sont utilisés – en collyre - dans le traitement du **glaucome** à angle ouvert (voir 16.5.4. Analogues des prostaglandines).
Le présent article fait le point sur ce que l'on sait au sujet de la sécurité de ces collyres durant la grossesse.

Sécurité des analogues des prostaglandines en collyre durant la grossesse : données connues

L'administration de prostaglandines par voie orale, rectale ou vaginale entraine des contractions utérines. Ces effets n'ont pas été rapportés avec les analogues des prostaglandines utilisés par voie oculaire, dont le passage systémique est faible[2].
Selon la source Briggs, les données cliniques concernant l'utilisation du latanoprost durant la grossesse sont limitées [3]. Parmi onze grossesses exposées au *latanoprost* durant le premier trimestre, on ne signale aucune anomalie congénitale mais une fausse couche spontanée[4]. Selon Lareb [5], les analogues des prostaglandines en collyre ne peuvent être utilisés que sur indication stricte. En effet, il est connu que leur utilisation systémique peut augmenter le tonus utérin et diminuer le flux sanguin utéro-placentaire.

Ces données vont dans le même sens que ce qui a été mentionné dans le RCP : *« La sécurité de ce médicament en cas d'utilisation pendant la grossesse chez l'être humain n'a pas été établie. »*

Signal d'avortements spontanés concernant les collyres [1]

Une étude de pharmacovigilance publiée en 2022[6] a évalué l'association entre l'utilisation des analogues de prostaglandines en collyre (*latanoprost*, *travoprost*, *bimatoprost* et *tafluprost*) et les **avortements spontanés.** Cette dernière repose sur les bases de données de pharmacovigilance étatsunienne (FAERS) et japonaise (JADES).

L'étude montre que, sur l'ensemble des rapports concernant le *latanoprost* dans la base de données FAERS, le pourcentage de rapports d'avortement spontané est **4 fois plus élevé** que la moyenne des autres médicaments inclus dans les données de pharmacovigilance. Un signal similaire, mais non statistiquement significatif, a été mis en évidence avec *le travoprost*. Les données concernant le *tafluprost* et le *bimatoprost* sont trop peu nombreuses pour déterminer si le signal mis en évidence est un effet de classe. La base de données JADES contenait moins de notifications mais les résultats étaient semblables.

Même si cette étude -de faible niveau de preuve- ne permet pas de déterminer un lien de causalité, elle identifie un **signal de sécurité concernant le *latanoprost*** et les interruptions spontanées de grossesse. L'effet pharmacologique des prostaglandines pourrait expliquer le risque d'avortements spontanés.

Limiter les effets systémiques des collyres : rappel

Le risque d'effets systémiques des collyres peut être limité en exerçant une **pression au niveau du canal lacrymonasal** à l'angle interne de l'œil pendant 1 à 2 minutes et en gardant les yeux fermés (sans cligner) (Voir Répertoire 16, Précautions particulières).

Une utilisation excessive ou à forte dose augmente le risque d'effets indésirables, c'est pourquoi il est important de **respecter la dose** et la **durée du traitement**[7].

Commentaire du CBIP

Des études de meilleure qualité méthodologique doivent être réalisées afin de déterminer s'il existe un lien de causalité entre les analogues de prostaglandines en collyre et les avortements spontanés.
En attendant, il est prudent de d'éviter autant que possible les prostaglandines en collyre chez la femme enceinte.

Sources

1 Latanoprost et autres "prosts" en collyre : avortements spontanés.*La Revue Prescrire* 2022 ;42 :465

2 CRAT. https://www.lecrat.fr/

3 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté la dernière fois le 14 novembre 2022

4 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/latanoprost#zwangerschap

5 Lareb. Middelen bij glaucoom tijdens de zwangerschap. Accessed 14 novembre 2022.Website van Lareb.

6 Sakai T, Mori C, Koshiba H, Yuminaga R, Tanabe K, Ohtsu F. Pregnancy loss signal from prostaglandin eye drop use in pregnancy: a disproportionality analysis using Japanese and US spontaneous reporting databases. *Drugs-Real World Outcomes*. 2022 Mar;9(1):43-51.

7 Bien utiliser les collyres, *La Revue Prescrire* 2022 ;42 :466

Pharmacovigilance

Antiémétiques dompéridone et métoclopramide : signal de risque d'AVC

Message clé

- Une étude française publiée récemment dans le BMJ[1] suggère une association entre la prise récente des anti-émétiques anti-dopaminergiques dompéridone, métoclopramide ou métopimazine (non disponible en Belgique) et une hospitalisation pour un premier accident vasculaire cérébral (AVC).[1]
- La conception de l'étude observationnelle ne permet pas de conclure s'il y a un lien causal.
- Poser soigneusement les indications de ces médicaments, certainement chez les patients vulnérables, reste important.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Un risque accru d'AVC est décrit avec les antipsychotiques, en particulier chez des patients atteints de démence, au cours des premières semaines après avoir débuté l'antipsychotique (voir « Positionnement » dans le Répertoire 10.2.). Les auteurs de l'étude discutée ici ont étudié si, par analogie avec les antipsychotiques, les antiémétiques structurellement apparentés aux antipsychotiques et comme eux antagonistes dopaminergiques (dompéridone, métoclopramide et métopimazine non disponible en Belgique) augmentent le risque d'AVC chez les adultes sans antécédents d'AVC. Le métoclopramide et la dompéridone sont des médicaments fréquemment utilisés, ce qui renforce l'importance de bien identifier leurs risques.

Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude « case-time-control », réalisée à partir des données de remboursement françaises (période 2012-2016). Dans les deux groupes (cas et témoins, voir « + d'infos), la fréquence de délivrance a été comparée durant la « **période de risque** » (pendant les 14 jours précédant l'AVC) et pendant trois « **périodes de référence** » (-70 à -57 jours, -56 à -43 jours, - 42 à -29 jours). Le rapport des odds ratio dans chaque groupe donne le « ratio of adjusted odds ratios ».

- Les cas (n = 2 612) étaient des adultes qui avaient été hospitalisés pour un premier AVC et qui, pendant les 70 jours précédant cet AVC, avaient reçu un des trois antiémétiques via le système de remboursement, et n'en avaient pas reçu pendant l'année qui précédait cette période de 70 jours.
- Les témoins (n = 21 859) étaient des personnes qui n'ont pas développé d'AVC pendant la période d'inclusion des cas mais qui présentaient les mêmes caractéristiques de risque d'AVC (hypertension artérielle, fibrillation auriculaire,...).
- Les patients ayant des antécédents de cancer étaient exclus.

Résultats en bref

Les résultats montrent que le risque d'hospitalisation pour AVC est triplé chez les « cas » par rapport aux « témoins » ; ratio of adjusted odds ratios = 3,12 (IC à 95% de 2,85 à 3,42). Pour le métoclopramide, le ratio of adjusted odds ratios était de 3,53 (IC à 95% de 2,62 à 4,76), pour la dompéridone il était de 2,51 (IC à 95% de 2,18 à 2,88). Le risque était plus élevé en cas de prise rapprochée de l'antiémétique (dans les 7 jours précédant l'AVC). L'âge (< 70 ans versus > 70 ans), le sexe ou la présence d'une démence n'influençaient pas les résultats.

Commentaires du CBIP

- Cette étude ne permet que de générer un signal, et ne permet pas d'établir un lien de causalité entre l'antiémétique et l'AVC. En effet, l'étude est basée sur des données de délivrance, collectées rétrospectivement, et non sur des données d'utilisation et on ne connait pas la posologie de l'antiémétique ou l'indication. On ignore aussi si les nausées et vomissements qui ont entraîné l'utilisation d'un antiémétique constituaient des symptômes d'AVC ou si les vomissements ont diminué la compliance à un traitement médicamenteux indiqué pour prévenir un AVC.[2]
- Parmi les mécanismes biologiques possibles pour la survenue d'un AVC après utilisation d'antiémétiques antidopaminergiques (métoclopramide, dompéridone), comme c'est également connu avec les antipsychotiques, les auteurs évoquent la possibilité d'une diminution de la perfusion cérébrale.

L'auteur de l'éditorial[2] considère qu'il s'agit d'une hypothèse intéressante car une injection de 10 mg de métoclopramide chez des volontaires sains a montré une diminution de la perfusion cérébrale ; ceci a été aussi observé avec des antipsychotiques chez des volontaires sains et des patients atteints de schizophrénie.

- L'auteur de l'éditorial[2] conclut que les résultats de cette étude ne justifient pas une remise en cause de l'utilisation de ces antiémétiques mais que des études complémentaires devraient être réalisées avec pour objectif d'étudier la causalité, l'incidence, le mécanisme et les facteurs de risque.
- La dompéridone et le métoclopramide sont des gastroprocinétiques utilisés en cas de nausées et vomissements d'origines diverses. Le signal provenant de cette étude rappelle encore une fois que les indications de ces médicaments en cas de nausées et vomissements doivent être bien posées (voir « Positionnement » dans le chapitre 3.4. et chapitre 3.4.1.), et qu'il faut tenir compte de leurs effets indésirables déjà connus (entre autres troubles extrapyramidaux et, pour la dompéridone, risque d'allongement de l'intervalle QT).

Sources spécifiques

1 Bénard-Laribière A, Hucteau E, Debette, S, Kirchgesner J, Bezin J, Pariente A. Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study. *BMJ* 2022;376:e066192 (doi: 10.1136/bmj-2021-066192)

2 Juurlink DN. Editorial. Antiemetics, stroke, and the limits of observational epidemiology. This association should prompt research, not influence practice *BMJ* 2022;377:o924 (doi: 10.1136/bmj.o924)

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.