FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER 2023

FOCUS

Pas de place pour les vitamines en prévention primaire des maladies cardiovasculaires et des cancers

La *US Preventive Services Task Force* aux Etats-Unis (USPSTF) déconseille la supplémentation en vitamine E et en bêta-carotène en prévention primaire des maladies cardiovasculaires et des cancers.

LU POUR VOUS

Diabète de type 2 : quelle molécule associer à la metformine lorsque la monothérapie ne suffit plus (étude GRADE) ?

Étude GRADE : pas d'argument pour privilégier le choix entre le glimépiride, la sitagliptine, le liraglutide ou l'insuline glargine en traitement add-on à la metformine, chez des patients diabétiques.

ACTUALITÉS

COVID-19 : vaccin adapté Pfizer également utilisé pour la primo-vaccination

Le vaccin bivalent BA.4-5 de Pfizer, dirigé contre le virus original du SRAS-CoV-2 + contre les sous-variants Omicron BA.4 et BA.5, peut également être utilisé pour la primo-vaccination contre le COVID-19 à partir de l'âge de 12 ans (bien qu'ils s'agisse d'une utilisation *off label*).

Lancement d'un programme de sevrage progressif des benzodiazépines et apparentés

Depuis le 1er février 2023, l'INAMI rembourse un programme de sevrage des benzodiazépines et apparentés (*Z-drugs*) par le biais de préparations magistrales. Le programme de sevrage est encadré par le médecin et le pharmacien.

La nouvelle version du guide BAPCOC (2022) a été publiée sur notre site

Depuis peu, vous pouvez consulter la nouvelle version du guide BAPCOC (édition 2022) sur notre site. Qu'est-ce qui change dans cette nouvelle édition ? Lisez-le ici.

L'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes : découvrez l'analyse de la littérature réalisée pour la réunion de consensus

Les analyses de la littérature pour les réunions de consensus de l'INAMI sont réalisées par le CBIP. Le rapport du jury sera publié ultérieurement par l'INAMI.

AUDITORIUM

Nouveau Folia Quiz - Migraine et grossesse

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- finérénone (Kerendia®▼)
- cytarabine + daunorubicine liposomal (Vyxeos Liposomal®)

Nouveautés en première ligne

- nystatine pommade et comprimés vaginaux (Skandyra®)

Nouvelles indications

- vaccin 15-valent contre les pneumocoques (Vaxneuvance®▼)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- acarbose (Glucobay®)
- acébutolol (Sectral®)
- acide désoxycholique (Belkyra®)
- amoxicilline + acide clavulanique 125 mg + 31,25 mg/5ml
- busulfan en perfusion (Busilvex®)
- tétracosactide (Synacthen®)

PHARMACOVIGILANCE

Préparations magistrales : les principes actifs aux noms similaires sont une source de confusion

L'AFMPS rappelle les risques de confusion lors de la réalisation de préparations magistrales et donne des conseils pour éviter de telles erreurs.

Finastéride dans l'alopécie : signaux d'effets indésirables

Si l'on décide de prescrire le finastéride pour l'alopécie, il faut peser les risques et les bénéfices, certainement en cas d'antécédents de dépression, de troubles sexuels, ou en cas de désir d'enfant.

Focus

Pas de place pour les vitamines en prévention primaire des maladies cardiovasculaires et des cancers

Les données relatives aux bénéfices et aux risques des suppléments en vitamines et minéraux en prévention primaire des maladies cardiovasculaires et des cancers ont été réexaminées[1]. Ces données concernent les personnes adultes en bonne santé, non enceintes et sans carence connue. Sur base de cette analyse, l'US Preventine Services Task Force (USPSTF) a modifié ses recommandations.
L'USPSTF **déconseille l'utilisation des suppléments en bêta-carotène et en vitamine E pour la prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers** : ils n'ont aucun effet préventif et, pour le bêta-carotène, il existe des données qui suggèrent une augmentation du risque de **cancer du poumon, en particulier chez les personnes à haut risque de cancer du poumon**.
L'USPSTF confirme que les données disponibles restent insuffisantes pour déterminer le rapport bénéfice/risque des suppléments en multivitamines ou en vitamines seules ou en association (autres que la vitamine E et le bêta-carotène) pour la prévention des maladies cardiovasculaires ou des cancers.

Les maladies cardiovasculaires et les cancers sont les principales causes de décès aux Etats-Unis. Des vitamines et minéraux ont été proposés afin de prévenir ces conditions. En effet, des données théoriques très répandues dans les médias suggèrent un effet antioxydant ou protecteur vis-à-vis de certains cancers, et des données observationnelles ont suggéré un lien entre des concentrations plasmatiques élevées de certaines vitamines et une incidence plus faible de maladies cardiovasculaires et de cancers. Les suppléments coûtent cher. Quelles preuves a-t-on de l'effet préventif des suppléments de vitamines et de minéraux sur les maladies cardiovasculaires et les cancers ?[2].

Vitamines et minéraux pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires et des cancers, et leurs effets indésirables graves: une analyse actualisée des données probantes

Plusieurs chercheurs ont réexaminé les données probantes concernant les bénéfices et les risques de la supplémentation en vitamines et minéraux chez les **personnes adultes en bonne santé**, **non enceintes** et **sans carence connue**, en tenant compte de 52 études supplémentaires publiées depuis 2014.[1] Les principaux critères d'évaluation étaient les suivants :

- effet sur la mortalité
- prévention primaire des événements cardiovasculaires
- prévention primaire des cancers
- effets indésirables graves.

L' USPSTF a mis à jour ses recommandations de 2014 en s'appuyant sur cette analyse :[3]

- L'USPSTF déconseille l'utilisation des suppléments en bêta-carotène et en vitamine E pour la prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers : ils n'ont aucun effet préventif et, pour le bêta-carotène, il existe des données qui suggèrent une augmentation du risque de cancer du poumon, en particulier chez les personnes à haut risque de cancer du poumon.
- L'USPSTF confirme que les données disponibles restent insuffisantes pour déterminer le rapport bénéfice/risque des suppléments en multivitamines ou en vitamines seules ou en association (autres que la vitamine E et le bêta-carotène) pour la prévention des maladies cardiovasculaires ou des cancers.

Nous parlons ici uniquement du bêta-carotène (un précurseur de la vitamine A), de la vitamine A et de la vitamine E (tocophérol), qui sont suffisamment documentés pour en déterminer le rapport bénéfice/risque.

Données probantes concernant le bêta-carotène (seul ou associé à la vitamine A) et la vitamine A

Aucun effet protecteur, voire même un effet néfaste sur le cancer du poumon et la mortalité cardiovasculaire

Les résultats ne montrent aucune efficacité de la supplémentation en bêta-carotène (seul ou en association à la vitamine A) en prévention des maladies cardiovasculaires, des cancers et de la mortalité.

Un risque paradoxal potentiel est même détecté en lien avec l'utilisation d'une supplémentation en bêta-carotène :

- On observe une augmentation du risque de **cancer du poumon** (RC 1,20 [IC à 95% de 1,01 à 1,42]). Les données les plus probantes concernant l'augmentation du risque proviennent d'études menées sur des patients présentant un risque accru de cancer du poumon, tels que les fumeurs et les personnes ayant été exposées à l'amiante dans le cadre de leur travail.

- Le risque de **mortalité cardiovasculaire** est également augmenté (RC 1,10 [IC à 95% de 1,02 à 1,19]).
- Le risque de **mortalité toutes causes confondues** est de 1,06 (IC à 95% de 1,00 à 1,12). Lorsque l'analyse tient compte d'une RCT ayant évalué la supplémentation en vitamine A (seule), le risque de mortalité toutes causes confondues devient statistiquement significatif (RC 1,06 [IC à 95% de 1.01 à 1,12]).

Autres risques

La synthèse a mis en évidence un risque statistiquement significatif d'hypercaroténémie en relation avec l'utilisation de bêta-carotène. Une seule RCT montre un risque statistiquement significatif de troubles gastro-intestinaux.

Données probantes concernant la vitamine E

Aucun effet protecteur

L'analyse ne montre pas d'association entre la supplémentation en vitamine E et la mortalité toutes causes (RC 1,02 [IC à 95% de 0,97 à 1,07]). C'est également le cas pour les événements cardiovasculaires (RC 0,96 [IC à 95% de 0,90 à 1,04]) et les cancers (RC 1,02 [IC à 95% de 0,98 à 1,08]).

Risques : peut-être une très faible augmentation des AVC hémorragiques

Sur les quatre études ayant fait état d'AVC hémorragique ou de décès par AVC hémorragique, deux études ont tout de même montré une augmentation statistiquement significative de ces événements rares (incidence de 0,5% dans le groupe vitamine E contre 0,3% dans le groupe placebo).[1]
Concernant les autres effets indésirables, les études réalisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque.

Que dit le répertoire sur la place de la vitamine A et de la vitamine E ?

Vitamine A : risque d'hypervitaminose A et effet tératogène; suppléments uniquement en cas de malabsorption des graisses

L'utilisation d'une quantité excessive de vitamine A sur de longues périodes peut induire une hypervitaminose A (*toxicité chronique*). Les symptômes d'une hypervitaminose A sont notamment une hypertension intracrânienne bénigne, une rétinopathie et une hyperostose. (Voir Répertoire 14.2.1.1 Rétinol (vitamine A)) .
Des suppléments sont uniquement conseillés chez les patients présentant une **cholestase ou d'autres causes de malabsorption des graisses** telles que la mucoviscidose (Voir Répertoire 14.2.1.1 Rétinol (vitamine A)).
Pour rappel, un surdosage en vitamine A est tératogène. L**a prise de doses élevées de vitamine A** (prise journalière totale de plus de 10.000 UI dans l'alimentation et sous forme de suppléments) est **contre-indiquée pendant la grossesse**. Les faibles doses n'ont pas été associées à un effet nocif (Voir Répertoire 14.2.1.1 Rétinol (vitamine A)).

Vitamine E : suppléments uniquement en cas de malabsorption des graisses

L'apport en vitamine E dépendant de nombreux facteurs (consommation d'acides gras, tabagisme, patrimoine génétique, pathologies…), il est donc difficile de produire des recommandations chiffrées.
Une alimentation saine et variée permet de fournir un apport adéquat en vitamine E. Tout comme pour la vitamine A, les suppléments de vitamine E sont conseillés uniquement chez les patients présentant une **cholestase ou d'autres formes de malabsorption des graisses** telles que la mucoviscidose (Voir Répertoire 14.2.1.3.).

Conclusion

L'USPSTF déconseille l'utilisation des suppléments en bêta-carotène et en vitamine E pour la prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers : ils n'ont aucun effet préventif et, pour le bêta-carotène, il existe des données qui suggèrent une augmentation du risque de cancer du poumon, en particulier chez les personnes à haut risque de cancer du poumon.
L'USPSTF confirme que les données sont insuffisantes pour déterminer la balance bénéfice-risque de la supplémentation en multivitamines ou en vitamines (autres que la vitamine E et le bêta-carotène) pour la prévention des maladies cardiovasculaires ou du cancer.

Sources

1 O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, Lin JS. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022 Jun 21;327(23):2334-47. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793447

2 Jia J, Cameron NA, Linder JA. Multivitamins and Supplements—Benign Prevention or Potentially Harmful Distraction?. JAMA. 2022 Jun 21;327(23):2294-5.

3 Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Jaén CR, Kubik M. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2022 Jun 21;327(23):2326-33. https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2793446

Lu pour vous

Diabète de type 2 : quelle molécule associer à la metformine lorsque la monothérapie ne suffit plus (étude GRADE) ?

Messages clés

- Chez des patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués (4 ans) et insuffisamment contrôlés avec une dose optimale de metformine, le liraglutide et l'insuline glargine en traitement *add-on* (à la metformine) permettent aux patients d'être moins souvent au-delà du seuil en HbA1c de 7% lors des contrôles trimestriels (critère primaire) que le glimépiride et la sitagliptine. La différence en HbA1c entre les groupes est néanmoins très faible après les 5 années de suivi (de l'ordre de 0,1% à 0,2% au maximum).
- On constate que chez 70% des patients environ, tous groupes confondus, la cible glycémique (HbA1c < 7%) n'est pas atteinte. Ceci souligne la difficulté à maintenir un contrôle glycémique adéquat, même dans des conditions expérimentales où l'accessibilité aux traitements et aux consultations de suivi sont optimales.
- Le bénéfice sur les complications du diabète sont des critères d'évaluation secondaires dans cette étude. Concernant le risque de complications microvasculaires ou cardiovasculaires majeures (MACE) et de décès, le nombre d'événements est insuffisant pour pouvoir mettre en évidence des différences entre les molécules évaluées. Pour un seul critère combinant tous les événements cardiovasculaires, majeurs et mineurs confondus, le liraglutide pourrait être un peu plus performant que les autres options.

En quoi cette étude est-elle importante ?

La plupart des recommandations dans le traitement du diabète de type 2 se basent sur des déductions issues d'études cliniques qui comparent au placebo diverses options thérapeutiques (majoritairement des molécules récentes), dans des populations le plus souvent sélectionnées pour un risque cardiovasculaire très élevé.

L'étude GRADE (*Glycemia Reduction Approaches in Type 2 Diabetes*) décrite ici est importante pour 2 raisons principales :

- Elle propose une comparaison directe entre différentes options de traitement de seconde étape dans le diabète de type 2 (*add-on* à la metformine), ce qui est très rare, en particulier avec des médicaments plus anciens tels les sulfamidés hypoglycémiants (voir Folia de décembre 2020 et décembre 2022).
- Elle inclut des patients diabétiques qui ne sont pas à risque cardiovasculaire élevé, une catégorie de patients globalement peu évaluée ces dernières années.

Protocole de l'étude

- L'étude GRADE est une étude randomisée contrôlée (RCT) *open-label* menée chez environ 5 000 participants qui, au moment de l'inclusion, présentent un diabète de type 2 relativement récent (4 ans en moyenne) et sont insuffisamment contrôlés sous metformine en monothérapie à dose optimale. La majorité (94%) ne présentent pas d'antécédents cardiovasculaires. Le suivi moyen a été de 5 ans [1,2].
- 4 options de traitement *add-on* à la metformine sont évaluées : un sulfamidé hypoglycémiant (le glimépiride), une insuline (insuline glargine), une gliptine (la sitagliptine) et un analogue du GLP-1 (le liraglutide).
- Les résultats de cette étude sont rapportés dans 2 publications distinctes.
  - La première publication [1] rend compte des résultats à propos du contrôle glycémique (critère primaire de l'étude) ainsi que des effets indésirables.
  - La seconde publication [2] rend compte des résultats sur les critères d'évaluation cliniques (complications du diabète) qui sont des critères secondaires dans cette étude.
- Le critère d'évaluation primaire de l'étude GRADE est la proportion de patients qui ont une HbA1c de 7% ou plus à l'un des contrôles trimestriels (cible de < 7% non atteinte).
- Plusieurs critères d'évaluation secondaires évaluent des complications du diabète, parmi lesquelles :
  - Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE pour *MAjor Cardiovascular Event*) qui sont soit un AVC, soit un infarctus du myocarde soit un décès d'origine cardiovasculaire ;
  - Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ;

- Les décès ;
- La première occurrence d'un critère intitulé « tout événement cardiovasculaire », correspondant à un de ceux cités ci-dessus et complétés de l'angor instable et de tout autre événement nécessitant une intervention de revascularisation artérielle ;
- Complications microvasculaires : albuminurie modérée à sévère ou eGFR < 60 ml/min et neuropathie diabétique périphérique.

Résultats en bref

- La proportion de patients qui présente un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c ≥ 7%) dans le cours du suivi (critère primaire) est statistiquement inférieure chez les patients qui reçoivent un traitement *add-on* avec l'insuline glargine ou le liraglutide par rapport à ceux qui reçoivent le glimépiride ou la sitagliptine. En d'autres termes, le liraglutide et l'insuline glargine permettent un meilleur contrôle glycémique que le glimépiride et la sitagliptine. À la fin du suivi, la différence en HbA1c entre les groupes est néanmoins très modeste en valeur absolue (de l'ordre de 0,1 à 0,2%).
- La proportion de patients qui ne parviennent pas à maintenir une cible glycémique adéquate (HbA1c < 7%) est globalement élevée dans tous les groupes (cela concerne 67,4 % des participants dans le meilleur des cas et 77,4% dans le pire des cas).
- S'agissant des critères d'évaluation secondaires, on constate, dans la plupart des cas, une absence de différence entre les groupes. Les auteurs [2] soulignent globalement un nombre très restreint d'événements (problème de puissance), tant concernant l'évaluation des complications microvasculaires, que des complications cardiovasculaires et des décès. Pour le critère combiné « tout événement cardiovasculaire », le liraglutide pourrait être un peu plus performant que les autres options.
- Les patients qui ont reçu le liraglutide ont perdu un peu plus de poids que dans les autres groupes (- 3,5 kg sous liraglutide versus - 2 kg sous sitagliptine et - ½ kg environ sous insuline glargine et glimépiride).
- Concernant les effets indésirables, on constate significativement plus d'hypoglycémies sévères sous glimépiride (incidence de 2,2%) et plus d'effets indésirables gastro-intestinaux sous liraglutide.

Limites de l'étude

- Les gliflozines n'étaient pas encore sur le marché au moment de la mise en route de cette étude, ce qui explique l'absence d'un bras évaluant un médicament appartenant à cette classe thérapeutique [3,4].
- Il n'y a pas d'évaluation de l'effet des médicaments sur la rétinopathie[4].
- L'étude n'est pas menée en aveugle pour les participants et les équipes de soins (médecins et équipes effectuant les contrôles trimestriels). Seuls les examinateurs des résultats ne connaissent pas les traitements reçus par les patients.
- Le critère d'évaluation primaire n'est qu'un critère d'évaluation intermédiaire (contrôle glycémique). Les complications du diabète sont des critères d'évaluation secondaires, donc uniquement générateurs d'hypothèses.
- Les événements (complications du diabète) rencontrés sur la durée du suivi sont globalement peu nombreux, ce qui impacte l'interprétabilité des résultats (problème de puissance mentionnée par les auteurs).

Commentaire du CBIP

- Globalement, cette étude méthodologiquement correcte et indépendante ne donne pas d'argument fort pour privilégier une des 4 classes thérapeutiques évaluées ici, une fois que la metformine n'est plus suffisante.
- Le liraglutide et l'insuline glargine permettent aux patients d'être moins souvent au-delà du seuil en HbA1c de ≥ 7% que le glimépiride et la sitagliptine, lors des contrôles trimestriels (critère primaire de cette étude GRADE). Néanmoins, en termes de taux d'HbA1c à la fin de l'étude (après 5 ans), la différence entre les 4 options thérapeutiques évaluées ici n'est probablement pas pertinente sur le plan clinique (les différences en HbA1c sont de l'ordre de 0,1 à 0,2%).
- Les effets décrits sur le poids (perte de poids supérieure avec la liraglutide), le risque d'hypoglycémies sévères (plus élevé avec le glimépiride et l'insuline glargine) et les effets indésirables gastro-intestinaux (plus élevés avec le liraglutide) sont en ligne avec ce qui est déjà connu.
- Cette étude met surtout en évidence la difficulté du maintien d'un contrôle glycémique adéquat (seuil en HbA1c < 7%) chez la plupart des patients souffrant de diabète de type 2 et ce, quelle que soit l'option thérapeutique choisie (concerne 7 patients sur 10 dans cette étude GRADE, tous groupes confondus). La question de l'importance de ce paramètre sur les complications du diabète continue à être débattue.
- En ce qui concerne le risque de complications du diabète, tant la durée de l'étude que le nombre de patients inclus semblent insuffisants ici pour pouvoir mettre en évidence des différences entre les molécules évaluées. D'autres études à plus large

échelle et dont le critère d'évaluation primaire serait cliniquement pertinent sont souhaitables, même si elles sont plus coûteuses à réaliser.
- Seul le critère combiné « tout événement cardiovasculaire » pourrait être plus favorable pour le liraglutide par rapport aux autres options. Ceci doit être mis en balance avec le nombre plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux, une administration en injection et un coût nettement plus élevé.

Sources

1 GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1063-1074. doi: 10.1056/NEJMoa2200433. PMID: 36129996; PMCID: PMC9829320.

2 GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1075-1088. doi: 10.1056/NEJMoa2200436. PMID: 36129997; PMCID: PMC9832916.

3 Rydén L, Standl E. After Metformin - Next Steps for Type 2 Diabetes with Low Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1136-1138. doi: 10.1056/NEJMe2210531. PMID: 36130002.

4 Brett MS. After Metformin, Which Medication Should Be Next for Patients with Type 2 Diabetes? NEJM Journal Watch. 2022, Sept 22.

Actualités

COVID-19 : vaccin adapté Pfizer également utilisé pour la primo-vaccination

La Conférence Interministérielle Belge (CIM) a décidé le 18 janvier 2023 que le vaccin bivalent BA.4-5 **(Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®)** pouvait également être utilisé pour la **primo-vaccination à partir de l'âge de 12 ans**. La CIM s'appuie sur un avis favorable de la Task Force d'urgence de l'EMA à ce propos.[1]
Le vaccin bivalent BA.4-5 de Pfizer cible le virus original du SARS-CoV-2 + les sous-variants Omicron BA.4-5.

Le **vaccin bivalent BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®)** peut être **commandé** pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel contre la COVID-19 à partir de l'âge de 12 ans. Le vaccin original Pfizer (Comirnaty®) ne peut plus être commandé.

Malgré la recommandation de l'EMA, la primo-vaccination avec le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® est une **utilisation off-label** : la seule indication du RCP est l'utilisation comme vaccination de rappel contre la COVID-19 à partir de l'âge de 12 ans (situation au 30/01/23).

Nous renvoyons au Répertoire 12.1.1.15. pour les détails concernant les vaccins contre la COVID-19. Une vaccination de base et au moins un rappel supplémentaire sont indiqués pour tous les groupes à haut risque. Concernant la vaccination des enfants et des adolescents à haut risque de COVID-19 sévère, voir Folia août 2021 (12-17 ans), Folia janvier 2022 (5-11 ans) et Folia décembre 2022 (enfants de 6 mois à 5 ans).

Sources spécifiques

1 EMA. ETF concludes that bivalent original/Omicron BA.4-5 mRNA vaccines may be used for primary vaccination News 06/12/22.

Sources générales

- https://www.laatjevaccineren.be/informatie-voor-artsen-en-apothekers > document "SOP inkanteling reguliere traject" (version 24/01/23)
- https://www.vaccinnet.be/Vaccinnet/welkom.do (consulté le 25/01/23)

Actualités

Lancement d'un programme de sevrage progressif des benzodiazépines et apparentés

La consommation de benzodiazépines et apparentés (*Z-drugs*) en Belgique est une des plus élevées en Europe[1]. En plus du risque de tolérance et de dépendance lié à ces produits, il existe également un risque de chute, de troubles de la mémoire, de somnolence diurne et d'accident.
Un programme de sevrage progressif, encadré par le médecin et le pharmacien, peut être proposé à certains utilisateurs chroniques de benzodiazépines et de *Z-drugs* depuis le 1er février 2023. Ce programme s'inscrit dans le cadre d'une approche multidisciplinaire impliquant à la fois le médecin prescripteur, le pharmacien et le patient.

Le programme de sevrage

Principe

Le programme a pour objectif un **arrêt progressif des benzodiazépines et apparentés** *(Z-drugs)*. Ce programme est basé sur des préparations magistrales de gélules, réalisées par le pharmacien d'officine suite à la prescription par un médecin, pour certains **patients ambulatoires utilisateurs chroniques de benzodiazépines ou *Z-drugs***. Ce programme multidisciplinaire, remboursé par l'INAMI, permet un arrêt progressif en 50 à 360 jours, ou une stabilisation jusqu'à la dose la plus faible possible[2].

Le projet pilote, d'une durée initiale d'un an (jusqu'au 31 janvier 2024), a été prolongé jusqu'au 31 aout 2024. Une évaluation du projet est prévue aux 2ème et 3ème trimestres 2024 pour décider si le projet sera poursuivi ou non.
Mise à jour du 01/07/24: Le projet est prolongé jusqu'au 31 décembre 2024.

Public cible et conditions

Ce programme sera initié sur base d'une prescription médicale. Les patients doivent répondre à un certain nombre de critères :

- Être âgé d'au moins **18 ans.**
- Avoir donné son **consentement** eHealth (partage des données relatives à la santé).
- Suivre le programme en **milieu ambulatoire** (donc hors des maisons de repos et maisons de soins), dans **la même pharmacie de son choix** durant toute la durée du programme.
- Utilisation **chronique** (≥ 3 mois) **d'une seule benzodiazépine ou apparenté (*Z-drug*)** en une seule prise par jour à une dose ne dépassant pas 3 fois la DDD (*Defined Daily Dose*)[2].
- Le patient n'a droit qu'au remboursement d'un seul programme[3].

Aspects pratiques de prescription par le médecin

Lorsque le médecin décide, en concertation avec le patient, de lancer un programme de sevrage, tous deux doivent **signer le formulaire d'accord tripartite**. Ce formulaire doit être remis au patient afin qu'il le remette au pharmacien de son choix.
Dans ce document, le médecin spécifie :

- Le nom de la **molécule**
- Le **schéma** de sevrage choisi :
  - 5 paliers : 100% - 80% - 60% - 40% - 20%
  - 7 paliers : 100% - 80% - 60% - 40% - 30% - 20% - 10%
  - 10 paliers : 100% - 90% - 80% - 70% - 60% - 50% - 40% - 30% - 20% - 10%
- La **durée de chaque palier :** 10, 20 ou 30 jours[4].

En plus, le médecin rédige **une prescription par palier. Cette prescription mentionne :**

- Le nom de la molécule
- Le dosage (exprimé en mg ou en pourcentage de la dose initiale)
- Le nombre de gélules.

Exemple du premier palier d'une durée de 30 jours au départ d'alprazolam à une dose initiale de 1mg :
R/ alprazolam 1mg (ou R/ alprazolam 100%)
30 gélules

Exemple du second palier d'une durée de 30 jours au départ d'alprazolam à une dose initiale de 1mg :
R/ alprazolam 0,80 mg (ou R/ alprazolam 80%)
30 gélules

Exemple du troisième palier d'une durée de 30 jours au départ d'alprazolam à une dose initiale de 1mg :
R/ alprazolam 0,60 mg (ou R/ alprazolam 60%)
30 gélules

Par consultation, deux prescriptions peuvent être données pour deux paliers consécutifs. La première préparation est dosée à 100% et la dernière à 20% ou 10%, en fonction du schéma choisi[5].
Le médecin a la possibilité d'inclure deux « **périodes de stabilisation** » de maximum 30 jours durant le programme de sevrage.

Pour plus d'informations, voir « Document d'information à l'attention du médecin » et « Document de sensibilisation ».

Rôle du pharmacien d'officine

Cette prestation INAMI[6] comprend un entretien d'initiation, un entretien de suivi ainsi que la réalisation et la délivrance des gélules. Un honoraire est donc prévu pour les deux entretiens ainsi que pour la préparation des gélules.

1. Une fois le formulaire d'accord (provenant du médecin et remis par le patient) rempli et signé, le pharmacien réalise un **entretien d'initiation** avec le patient lors duquel il aborde notamment les objectifs et le déroulement du programme, et donne des conseils.
2. Sur base de la prescription du médecin, le pharmacien prépare les gélules **à partir de la spécialité** la plus adaptée (à charge du patient) (voir « Commentaire du CBIP »).
3. Le pharmacien ne peut dispenser que la préparation correspondant à un seul palier à la fois.
4. Au plus tard lors de la délivrance des gélules du dernier palier, le pharmacien réalise **l'entretien de suivi**. Ce dernier ne peut être réalisé qu'une seule fois durant le programme et est certainement utile lors de la dispensation du dernier palier.

Commentaire du CBIP

Ce programme concerne principalement les patients utilisant une benzodiazépine en tant que **somnifère**. Les patients qui consomment plusieurs benzodiazépines ou qui ont recours à plusieurs prises par jour ne sont donc éligibles pour ce programme de sevrage que si la consommation est d'abord réduite à une seule dose quotidienne, et ceci éventuellement après un passage au diazépam.

Le passage au **diazépam** a parfois été proposé comme une option pour le sevrage progressif des benzodiazépines. Cette option n'a été présentée qu'exceptionnellement comme un choix possible pour ce programme de sevrage. En effet, le diazépam et ses métabolites actifs ont une longue demi-vie, avec un risque d'effets indésirables, surtout chez les personnes âgées [voir Répertoire 10.1.1. > Posologie].

La préparation magistrale est préparée par le pharmacien à partir de la **spécialité** prescrite par le médecin. Le pharmacien a la possibilité de choisir le **conditionnement le moins cher possible** en fonction de la préparation magistrale. Les comprimés restants sont conservés par le pharmacien dans un contenant étiqueté au nom du patient (site web KLAV).

Le sevrage **n'est pas totalement gratuit pour le patient**. Il lui reste à payer les consultations médicales ainsi que les conditionnements de la spécialité utilisée pour réaliser la préparation magistrale.

Sources spécifiques

1 AFMPS, Somnifères : une enquête de l'AFMPS montre que plus d'un tiers des patients présentent une dépendance et que la majorité d'entre eux utilisent des

somnifères pendant trop longtemps. Communiqué du 21/06/22

2 APB, Communiqué de presse : le sevrage progressif de somnifères désormais remboursé.Communiqué du 01/02/23

3 APB, Le sevrage progressif somnifères en pratique

4 APB, Formulaire médecin patient pharmacien

5 APB, Document d'information à l'attention du médecin

6 INAMI, Tarifs- Programme de sevrage aux benzodiazépines et produits apparentés à partir du 1er février 2023

Actualités

La nouvelle version du guide BAPCOC (2022) a été publiée sur notre site

Depuis peu, vous pouvez consulter la nouvelle version du guide BAPCOC (édition 2022) sur notre site. Qu'est-ce qui change dans cette nouvelle édition ? Lisez-le ici.

La version actualisée du guide BAPCOC (2022) a récemment été mise en ligne sur notre site. Elle est également disponibleen format PDF. Nous résumons les principaux changements ci-dessous. Pour plus d'informations, veuillez vous reporter aux chapitres concernés.

- Chapitre 11.5.2.1. Mal de gorge aigu
  - La **phénéticilline orale** remplace la pénicilline V orale comme traitement de premier choix dans le mal de gorge aigu.
- Chapitre 11.5.4.3. Prostatite aiguë
  - Nouvelle posologie pour la **ceftriaxone** : dans le traitement de la prostatite aiguë, la dose de ceftriaxone passe de 500 mg à 1 g.
- Chapitre 11.5.4.4. Orchi-épididymite
  - Nouvelle posologie pour la **ceftriaxone** : dans le traitement de l'orchi-épidydimite, la dose de ceftriaxone passe de 500 mg à 1 g.
- Chapitre 11.5.4.5 Pelvic Inflammatory Disease (PID)
  - Nouvelle posologie pour la **ceftriaxone** : dans le traitement de la PID, la dose de ceftriaxone passe de 500 mg à 1 g.
- Chapitre 11.5.4.6. Vulvo-vaginite aiguë
  - Nouvelle option thérapeutique proposée dans la vaginose bactérienne : le traitement par **clindamycine ovule**, également pendant la grossesse.
- Chapitre 11.5.4.7. Urétrite
  - Nouvelle posologie pour la **ceftriaxone** : dans le traitement de l'urétrite, la dose de ceftriaxone passe de 500 mg à 1 g.
  - Seule l'association **ceftriaxone + doxycycline** reste proposée comme traitement de premier choix en raison de la résistance croissante des gonocoques à l'azithromycine.
  - Modification du traitement étiologique de ***Mycoplasma genitalium***.
- Chapitre 11.5.4.10. Traitement du partenaire sexuel et traitement des IST asymptomatiques (infections sexuellement transmissibles)
  - Nouvelle posologie pour la **ceftriaxone** : dans le traitement des partenaires et des IST asymptomatiques, la dose de ceftriaxone passe de 500 mg à 1 g.
- Chapitre 11.5.6. Infections buccales d'origine dentaire
  - Pour le traitement des infections buccales d'origine dentaire, il est désormais fait référence aux**guides cliniques du KCE**.

Actualités

L’hypothyroïdie et l’usage rationnel des hormones thyroïdiennes : découvrez l’analyse de la littérature réalisée pour la réunion de consensus

La **revue de la littérature réalisée pour la réunion de consensus « Prise en charge de l'hypothyroïdie et usage rationnel des hormones thyroïdiennes »** est disponible sur le site Web de l'INAMI. Elle est disponible en version complète (en anglais) ou sous forme de résumé (en français). La réunion de consensus a eu lieu le 24 novembre 2022.

Vous pouvez également consulter la brochure des orateurs ou visionner les enregistrements vidéo de la réunion de consensus.

L'organisation de **réunions de consensus** fait partie des missions du *Comité d’évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments* de l'INAMI. **L'objectif** est d'évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un secteur déterminé et de formuler des recommandations à l'intention des professionnels de la santé. **Les analyses de la littérature pour les réunions de consensus sont réalisées par le CBIP. Les résultats de ces analyses sont présentés lors de la réunion de consensus par des collaborateurs du CBIP.**

Pour chaque réunion de consensus, un **rapport du jury** est publié à une date ultérieure. Le rapport du jury contient les réponses du jury aux questions de recherche autour du sujet. Les réponses sont basées sur l'analyse de la littérature complétée par les contributions des experts. Dès que les rapports du jury sont disponibles, nous vous en informons via notre bulletin hebdomadaire, les *Weekly Folia*.

Auditorium

Nouveau Folia Quiz - Migraine et grossesse

Comment prendre en charge une crise de migraine durant la période délicate de la grossesse ? Quels médicaments semblent sûrs chez la femme enceinte et dans quelles conditions ? Quels médicaments doivent être évités ? Si un traitement prophylactique est nécessaire, quelles sont les recommandations ? Quels signes doivent vous alerter en cas de céphalées chez la femme enceinte ? Comment éviter tout risque d'exposition in utero à l'acide valproïque ?

Lisez les articles des Folia « *Traitement des migraines pendant la grossesse* » et « *Acide valproïque et risque tératogène: mesures supplémentaires pour éviter l'exposition in utero* », faites le quiz et mettez vos connaissances en pratique pour une prise en charge sûre de la migraine chez la femme enceinte !

Durée totale : **30 minutes.**
Une **accréditation** est prévue pour les médecins et les pharmaciens.
Une fois inscrit· e, vous avez accès **gratuitement** à toutes nos formations en ligne.

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments février 2023

Nouveaux médicaments en médecine spécialisée

- finérénone (Kerendia®▼) : traitement de l'insuffisance rénale associée au diabète de type 2
- daunorubicine + cytarabine liposomal (Vyxeos Liposomal®) : leucémies aiguës myéloblastiques

Nouveautés en première ligne

- nystatine pommade et comprimés vaginaux (Skandyra®) : candidose vulvovaginale

Nouvelles indications

- Vaccin 15-valent contre les pneumocoques (Vaxneuvance®▼) : extension d'indication aux enfants à partir de l'âge de 6 semaines

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- acarbose (Glucobay®)
- acébutolol (Sectral®)
- acide désoxycholique (Belkyra®)
- amoxicilline + acide clavulanique 125 mg + 31,25 mg/5ml : indisponibilité problématique
- busulfan en perfusion (Busilvex®)
- tétracosactide (Synacthen®)

▼: 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 actualités médicamenteuses de ce mois de février prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 janvier. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mars.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 17 février.

Nouveautés en médecine spécialisée

finérénone (Kerendia®▼)

La finérénone (**Kerendia®**, chapitre 1.4.2) est un **antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes** qui a pour **indication** le traitement de **l'insuffisance rénale chronique stade 3 et 4 avec albuminurie associée à un diabète de type 2** chez l'adulte (synthèse du RCP).
La finérénone appartient à la même classe de médicaments que la spironolactone et l'éplérénone, qui sont également des antagonistes des minéralocorticoïdes, mais stéroïdiens.
La finérénone a été évaluée versus placebo dans deux études d'une durée de 2 et 3 ans chez des patients atteints d'insuffisance rénale (stade 1 à 4) et de diabète de type 2 et, et traités par IECA ou sartans.
Les **résultats** sur des critères primaires composites montrent un **ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale** et **moins d'événements cardiovasculaires** sous finérénone par rapport au placebo.[1-6]
La finérénone n'a **pas été évaluée versus comparateur** actif. Des études sont en cours chez les non-diabétiques, ainsi qu'en association avec l'empagliflozine versus chacune des molécules.
Comme les autres antagonistes des minéralocorticoïdes, la finérénone expose principalement à un **risque fréquent d'hyperkaliémie (ainsi qu'un risque d'interactions avec d'autres médicaments épargneurs de potassium)**, qu'il convient de monitorer (voir plus bas).
La **place exacte** de la finérénone dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique chez le patient diabétique reste **à préciser, en particulier par rapport aux gliflozines**.
Le NEJM J Watch mentionne que la finérénone est un **médicament coûteux**, et estime qu'il serait intéressant de savoir si la spironolactone, nettement moins chère, pourrait apporter le même type de bénéfice.[5,7]

Les différentes publications relatives à cette nouvelle molécule feront l'objet d'une analyse plus approfondie dans un de nos prochains Folias.
La finérénone est remboursée en b ! sous certaines conditions pour l'insuffisance rénale chronique stade 3 ou 4, avec albuminurie, chez les diabétiques de type 2.

Innocuité

- Contre-indications
  - Maladie d'Addison
- Effets indésirables
  - Le plus fréquent (≥ 10%) : hyperkaliémie. Dans les études, l'hyperkaliémie sous finérénone était deux fois plus fréquente que sous placebo.
  - Fréquents (1-10%) : hyponatrémie, hypotension (légère à modérée), prurit, diminution du DFG.
- Grossesse et allaitement
  - Selon le RCP, par manque de données, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement doit être évitée. Une méthode contraceptive efficace doit être utilisée.
- Interactions
  - Augmentation de la kaliémie en cas d'association à des suppléments potassiques ou à d'autres médicaments épargneurs de potassium (notamment AINS, triméthoprime (co-trimoxazole), héparines, IECA et sartans) (voir Intro.6.2.7. Hyperkaliémie).
  - La finérénone est un substrat du CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4 (attention au risque d'hyperkamiémie), et avec les inducteurs (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Selon le RCP, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants et modérées de CYP3A4 doit être évitée, et la prudence est conseillée (monitoring du potassium sérique) en cas de prise concomitante d'inhibiteurs modérées et faibles du CYP3A4.
- Précautions particulières
  - Kaliémie :
    - La finérénone ne peut pas être *instaurée* si le potassium sérique est supérieur à 5 mmol/L.
    - Le potassium sérique doit être mesuré avant et pendant le traitement, afin d'évaluer si un arrêt de traitement ou une adaptation posologique sont nécessaires (voir RCP).
    - Pour rappel, une mesure correcte de la kaliémie en pratique ambulatoire impose des contraintes difficiles à respecter et qui peuvent rendre les résultats peu fiables.
  - Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) :
    - La finérénone ne peut pas être *instaurée* si le DFGe est inférieur à 25 ml/min/1,73m^2.
    - Le DFGe doit être mesuré avant et pendant le traitement. Le traitement doit être interrompu si le DFGe est inférieur à 15 ml/min/1,73m^2.
    - Ndlr : l'indication de la finérénone comprend l'insuffisance rénale au stade 4 (DFGe entre 15 et 29 ml/min/1,73m^2). Or, l'instauration n'est pas recommandée en cas de DFGe inférieur à 25 ml/min/1,73m^2. Si on suit le RCP, on ne peut instaurer la finérénone au stade 4 que si le DFGe est compris entre 25 et 29 ml/min/1,73m^2.
  - L'instauration en cas d'insuffisance hépatique sévère est déconseillée.[8,9]

Posologie :

- Dose initiale pour un DFGe < 60 ml/min/1,73m^2 : 10 mg 1 fois p.j.
- Après 4 semaines, augmenter à 20 mg 1 fois p.j. si la kaliémie est ≤ 4,8 mmol/L et le DFGe stable.

Coût : 224,74€ pour 3 mois de traitement, remboursé en b !

cytarabine + daunorubicine liposomal (Vyxeos Liposomal®)

La cytarabine et la daunorubicine sont commercialisées en association sous forme liposomale (Vyxeos Liposomal®, chapitre 13.1.6., médicament orphelin, usage hospitalier, administration intraveineuse) avec pour indication le traitement des **leucémies aiguës myéloblastiques** secondaires à un traitement ou à un syndrome myélodysplasique chez l'adulte (synthèse du RCP).
La forme liposomale permet de fortement raccourcir la durée de la perfusion nécessaire, et pourrait prolonger l'efficacité. Par rapport aux deux molécules administrées sous forme classique, l'association liposomale **semble allonger la survie** de quelques mois. Le profil d'effets indésirables est similaire, mais il semble que l'association liposomale expose à un **risque**

plus élevé de neutropénies prolongées et d'infections graves. Les effets indésirables gastro-intestinaux semblent par contre moins fréquents.[1-3]

Coût : 5512€, non remboursé au 1er février 2023.

Nouveautés en première ligne

nystatine pommade et comprimés vaginaux (Skandyra®)

Une nouvelle forme de nystatine est commercialisée **sous forme de pommade à usage externe (cutané) + comprimés vaginaux dans un seul conditionnement** (**Skandyra®**, chapitre 6.1.1) avec pour indication le traitement des **candidoses vulvovaginales** de l'adulte (synthèse du RCP). Les deux voies d'administration doivent être utilisées en même temps pour traiter la candidose. La nystatine existait déjà sous forme de suspension à usage buccal et oral pour le traitement des candidoses buccales et intestinales.

Commentaire du CBIP

La nystatine est efficace contre Candida. Nous n'avons pas trouvé d'étude clinique pour le traitement de la candidose vulvovaginale. Il n'est donc pas possible de la positionner par rapport aux dérivés azoliques. Selon la recommandation BAPCOC, les dérivés azoliques sont recommandés dans cette indication. Cette recommandation ne tient pas compte de la commercialisation de cette nouvelle forme de nystatine.

Innocuité

- Effets indésirables
  - Les effets indésirables sont peu fréquents et consistent en des réactions locales type irritation, brûlure, démangeaison.
- Grossesse et allaitement
  - Selon nos sources, les données d'utilisation de la nystatine pendant la grossesse sont rassurantes. L'utilisation pendant la grossesse est possible : la nystatine n'est quasiment pas résorbée, quelle que soit la voie d'administration.
- Précautions particulières
  - La pommade vaginale de nystatine est susceptible d'altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes.[1]

Posologie (RCP)

- Pommade (usage externe cutané) : 1 application 2 fois p.j. pendant 2 (à 4) semaines, et
- Comprimés vaginaux : 2 comprimés une fois p.j. pendant 3 ou 1 comprimé une fois p.j. pendant 6 jours

Coût : 12,80€, non remboursé au 1er février 2023

Nouvelles indications

vaccin 15-valent contre les pneumocoques (Vaxneuvance®▼)

Le **vaccin polysaccharidique conjugué 15-valent contre les pneumocoques** (**PCV15**) est maintenant **indiqué** aussi chez les **enfants et adolescents de l'âge de 6 semaines à 18 ans**, pour l'immunisation active contre les infections invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës à pneumocoque (synthèse du RCP).

Cette **extension d'indication est basée sur des études d'immunogénicité** chez des nourrissons, enfants et adolescents en bonne santé.

Les schémas vaccinaux appliqués dans ces études varient de 1 à 4 doses en fonction de l'âge.

Par rapport au vaccin 13-valent (PCV13), le PCV15 a montré des résultats comparables sur les taux de réponse des IgG spécifiques pour les sérotypes communs, et supérieur pour les 2 sérotypes supplémentaires.

Le profil d'innocuité est celui des vaccins.

Le PCV15 n'a **pas été évalué sur des critères cliniques**. Dans son rapport d'évaluation concernant cette extension d'indication, l'EMA mentionne que la réponse immunitaire pour obtenir une protection clinique contre les pneumonies et otites moyennes aiguës à pneumocoques n'est pas connue, ni contre les infections invasives pour les 2 sérotypes supplémentaires. Elle demande au titulaire de l'enregistrement que des **études post-marketing d'efficacité soient réalisées.**[1]

Suite à cette extension d'indication, le **Conseil Supérieur de la Santé** (CSS) a publié un **avis révisé concernant la vaccination contre le pneumocoque chez les enfants et les adolescents** (Avis 9746 du 30 janvier 2023). Le CSS conclut qu'actuellement, le **PCV13 et le PCV15** sont des **options équivalentes** pour la vaccination de base des nourrissons et des enfants contre le pneumocoque. La prévention des infections invasives à pneumocoque chez le jeune enfant est l'objectif principal de cette vaccination. Le sérotype 19A, présent dans les deux vaccins, est pour l'instant la principale cause d'infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans. Une proportion significative de sérotypes non présents dans le PCV13 et le PCV15 est également responsable de ces infections invasives.[2] Nous reviendrons prochainement sur cet avis dans nos Folias.
Pour l'instant, seul le vaccin 13-valent est mis à disposition gratuitement par les Communautés pour la vaccination de base des jeunes enfants (voir Tableau 12a dans le Répertoire, situation au 1er février 2023).

Posologie : injection intra-musculaire

- Schéma de base pour la primovaccination des enfants de 6 semaines à 2 ans : 1ère dose entre 6 et 12 semaines, 2ème dose 8 semaines plus tard, dose de rappel entre 11 et 15 mois.
- Schéma de rattrapage
  - Enfants de 7 à 11 mois : 2 doses à 4 semaines d'intervalle, dose de rappel après l'âge de 12 mois (minimum 2 mois après la 2ème dose)
  - Enfants de 12 mois à 2 ans : 2 doses à 2 mois d'intervalle
  - Enfants et adolescents de 2 à 17 ans : 1 dose.[3]

Coût : 74,55€ (non remboursé au 1er février 2023)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

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.

acarbose (Glucobay®)

L'acarbose n'est plus commercialisé. Il n'y a donc plus d'inhibiteur des α-glucosidases sur le marché belge. L'acarbose n'était plus que rarement utilisé dans le diabète de type 2 en raison de son efficacité limitée et de sa mauvaise tolérance. Voir le chapitre 5.1 Diabète pour les différentes options de traitement.

acébutolol (Sectral®)

L'acébutolol n'est plus commercialisé. Il s'agissait d'un β-bloquant cardiosélectif, lipophile, avec activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI), qui avait pour indications l'hypertension, l'angor et l'arythmie. Il n'y a plus de β-bloquant avec ASI à usage systémique disponible en Belgique. L'avantage théorique de l'effet ASI n'a jamais été clairement prouvé dans des études cliniques. Il n'existe pas d'autre β-bloquant possédant exactement les mêmes caractéristiques. Les bisoprolol, métoprolol et nébivolol sont à la fois cardiosélectifs et lipophiles. Pour les autres β-bloquants utilisés dans le traitement de l'hypertension, de l'angor et de l'arythmie, voir aussi 1.5. Bêta-bloquants.

acide désoxycholique (Belkyra®)

L'acide désoxycholique n'est plus commercialisé. Il était utilisé à visée esthétique en injections sous-cutanées pour le traitement de l'excès de graisse sous-mentonnière. Sa balance bénéfice-risque était discutable.

amoxicilline + acide clavulanique 125 mg + 31,25 mg/5ml

La spécialité AmoclaneEG® en sirop 125 mg + 31,25 mg/5ml n'est plus commercialisée. Les autres spécialités sous forme de sirop

au même dosage sont en indisponibilité temporaire, selon les firmes jusqu'en mai-juillet 2023.
Une seule spécialité au dosage de 250 mg + 62,5 mg/5ml est pour l'instant disponible, les autres étant également en indisponibilité temporaire au minimum jusqu'en avril.
La **disponibilité des sirops d'amoxicilline + acide clavulanique** pour enfants est donc en pratique **très limitée.**
Si un antibiotique est indiqué, selon la BAPCOC, une association d'amoxicilline + acide clavulanique peut être proposée dans les rhinosinusites aiguës ou les otites moyennes aiguës chez les enfants en cas de non amélioration après 2-3 jours de traitement par amoxicilline. Dans ce cas, de l'amoxicilline en monopréparation doit être ajoutée au traitement puisque l'association amoxicilline + acide clavulanique disponible sur le marché contient une dose d'amoxicilline trop faible pour être efficace contre le pneumocoque. L'association peut aussi être utilisée en cas de morsure.
Dans un contexte de pénurie généralisée de médicaments, il convient de réserver l'usage des antibiotiques aux situations le nécessitant. Voir aussi le Folia de janvier 2023 au sujet de la pénurie actuelle de médicaments.

busulfan en perfusion (Busilvex®)

Le busulfan en perfusion n'est plus commercialisé. Il était utilisé comme traitement de conditionnement avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

tétracosactide (Synacthen®)

Le tétracosactide, un polypeptide de synthèse mimant partiellement l'activité de l'ACTH, n'est plus commercialisé. Il était utilisé à des fins diagnostiques. Il n'existe plus d'ACTH naturelle ou synthétique enregistrée comme médicament.

Sources générales

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 1er février 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 1er février 2023
- Martindale, The Complete Drug Reference consulté la dernière fois le 1er février 2023
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis, consulté la dernière fois le 1er février 2023
- 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 1er février 2023
- CRAT. https://www.lecrat.fr/, consulté la dernière fois le 1er février 2023

Sources spécifiques

Finérénone

1 Bakris G.L et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl J Med. October 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2025845
2 Filippatos G et al. Finerenone Reduces Onset of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes, Journal of the American College of Cardiology 2021. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079
3 Édito Kelly Young Finerenone Lowered Atrial Fibrillation/Flutter Risk in Patients with Diabetes, CKD. NEJM J Watch May 19,2021.
4 Pitt B et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021 Aug 28; [e-pub]. (https://doi.org/10.156 /NEJMoa2110956)
5 Cardiovascular Effects of Finerenone, a New Mineralocorticoid-Receptor Antagonist Allan S. Brett, MD , reviewing Pitt B et al. N Engl J Med 2021 Aug 28. NEJM J Watch September 2, 2021.
6 In patients with type 2 diabetes and CKD, finerenone improved CV and kidney outcomes. Kaitlin J. Mayne and William G Herrington reviewing Agarwal R. et al Eur Heart J 2022. ACP May 3, 2022.
7 Does Finerenone Reduce Risk for Heart Failure. Frederick A. Masoudi reviewing Filippatos G. et al Circulation 2021 Nov 13. NEJM J Watch December 10, 2021
8 Kerendia-EPAR Assessment Report. 16 December 2021.
9 Kerendia®-Résumé des Caractéristiques du Produit

cytarabine + daunorubicine liposomal

1 Vyxeos®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Med Lett Drugs Ther. 2018 Mar 26;60(1543):e56
3 Daunorubicine + cytarabine sous forme liposomale - Vyxeos liposomal°. Leucémies aiguës myéloïdes : gain de survie, mais surcroît d'infections mortelles. Rev

Prescrire 2020 ; 40 (436) : 100-101

Vaccin pneumocoque

1 Vaxneuvance®-Extension of indication variation assessment report EMA 15 septembre 2022

2 CSS Avis 9746 – Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Janvier 2023

3 Vaxneuvance®-Résumé des caractéristiques du produit

Nystatine pomade et comprimés vaginaux

1 Skandyra®-Résumé des Caractéristiques du Produit

Pharmacovigilance

Préparations magistrales : les principes actifs aux noms similaires sont une source de confusion

Dans une circulaire, l'Agence belge des médicaments AFMPS rappelle aux pharmaciens d'être toujours attentifs aux risques de confusion lors de la réalisation de préparations magistrales. Une erreur lors de la sélection du principe actif, due par exemple à des dénominations proches ou à l'existence de différents sels, peut avoir des conséquences graves.

L'AFMPS partage dans sa circulaire quelques détails au sujet de deux erreurs récemment notifiées concernant la sélection du principe actif, ayant entraîné des effets indésirables sévères. Dans le premier cas, du chlorhydrate de L-arginine a été utilisé au lieu de la L-arginine. Dans le second cas, de la 4-aminopyridine (syn. fampridine) a été utilisée au lieu de l'amidopyrine (syn. 4-aminophénazone).

L'AFMPS donne quelques pistes pour éviter ce type d'erreurs :

- Consulter l'**historique des prescriptions** du patient.
- Vérifier l'**indication** du produit sélectionné. [N.D.L.R. : en principe, le pharmacien ne connaît pas l'indication, sauf s'il en a été informé par le patient, ou lors d'un entretien préalable avec le médecin. En cas de doute, il est conseillé de contacter le médecin].
- Vérifier la **dose** [N.D.L.R. : et le sel] du produit.
- Dès leur acquisition, apposer un **signe distinctif** bien visible et connu de l'équipe officinale, qui attirera l'attention sur les récipients contenant des matières premières dangereuses sujettes à risque de confusion (exemples : 4-aminopyridine, bromhydrate de scopolamine).

L'AFMPS souligne que toute préparation doit être contrôlée de manière effective par un pharmacien, avant sa délivrance. Le **Guide des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales** exige que le pharmacien vérifie une série de données, dont le nom des matières premières, la posologie et les calculs des quantités de substance à mettre en oeuvre. L'AFMPS recommande aussi d'appliquer, dès que possible, le **principe des « quatre yeux »** (vérification par une seconde personne), même lorsqu'une préparation est réalisée par un pharmacien.

Il est important de notifier les erreurs ! Le but est d'identifier des erreurs de médication et de prendre ainsi des mesures pour améliorer les processus de soins. Ceci implique une ouverture et exige une culture non punitive sans pour autant nier la responsabilité personnelle. Le Centre Belge de Pharmacovigilance encourage à notifier les erreurs de médication, qu'elles aient ou non provoqué des effets indésirables chez le patient : via medication-errors@afmps.be (erreur de médication sans effets indésirables) ou via http://www.notifieruneffetindesirable.be/ (erreur de médication ayant entraîné des effets indésirables). Voir également AFMPS > Notifier une erreur médicamenteuse, réelle ou potentielle.

Pour info : publications du CBIP concernant les erreurs médicamenteuses au cours des 5 dernières années :

- Erreurs de posologie avec le méthotrexate : nouvelles mesures de précaution : Folia avril 2020.
- Prescription électronique – nouveaux types d'erreurs médicamenteuses possibles : Folia novembre 2019.
- Médicaments aux noms similaires : une cause majeure d'erreurs médicamenteuses :Folia septembre 2017.
- Erreurs médicamenteuses liées au tramadol en gouttes pour usage oral : attention à la dose correcte ! :Folia avril 2017.

Pharmacovigilance

Finastéride dans l'alopécie : signaux d'effets indésirables

En Belgique, le finastéride, un inhibiteur de la 5-alpha-réductase, est disponible sous forme de comprimés de 5 mg avec comme indication le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). **Le finastéride est aussi utilisé à faible dose (1 mg par jour) dans le traitement de l'alopécie androgénique chez les hommes. En Belgique, il n'y a pas de spécialités contenant 1 mg de finastéride autorisées et il s'agit d'une utilisation off label sous forme de préparation magistrale.** Dans d'autres pays, comme la France, les Pays-Bas et les Etats-Unis, le finastéride 1 mg est autorisé sous forme de spécialité pour le traitement de l'alopécie chez les hommes entre 18 et 41 ans.

Il existe déjà depuis longtemps une suspicion d'un risque de dépression et d'actes auto-destructeurs ou *self-harm* (entre autres tentatives de suicide) avec le finastéride et le dutastéride, un autre inhibiteur de la 5-alpha-réductase, utilisés dans l'HBP. **Un risque de dépression** n'est pas non plus à exclure en cas d'utilisation du **finastéride dans l'alopécie.** Pour plus de détails, voir Folia juillet 2017.

Dans cet article, nous rappelons les risques du finastéride à faible dose dans l'alopécie, suite à des publications et décisions récentes.

Une étude basée sur des données européennes montre un signal d'idées suicidaires, de dépression et d'anxiété

Une étude publiée en 2021[1] basée sur l'analyse des données de pharmacovigilance de l'OMS (base de données des notifications spontanées VigiBase) a montré un signal d'idées suicidaires, de dépression et d'anxiété avec le finastéride utilisé à faible dose pour l'alopécie chez des hommes jeunes (âge compris entre 18 et 44 ans). Ce signal n'a pas été observé lors de son utilisation à dose plus élevée pour le traitement de l'HBP chez des hommes plus âgés. Comme mentionné par les auteurs de l'étude, ceci pourrait entre autres s'expliquer par l'indication (risque de dépression lié à l'alopécie) et par les troubles sexuels pouvant favoriser une dépression chez les sujets jeunes.
Les limitations de cette étude, basée sur des notifications spontanées d'effets indésirables ne permettent pas de prouver un lien de causalité, mais cette étude renforce cependant la suspicion d'un risque.

Aux Etats-Unis, la FDA a décidé d'ajouter dans les notices les idées et comportements suicidaires

Aux Etats-Unis, un groupe de patients (*Post Finasteride Syndrome Group*) avait déposé en 2021 une plainte contre la Food and Drug Administration (FDA). Ce groupe souhaitait obtenir le retrait de la spécialité à base de finastéride utilisée pour l'alopécie ou tout au moins l'adaptation de la notice américaine pour y ajouter la dépression et le risque suicidaire. La FDA n'a pas accepté le retrait du médicament en raison de preuves insuffisantes d'un lien de causalité, mais a communiqué en juin 2022 son intention d'ajouter les idées suicidaires et le comportement suicidaire dans les notices pour les professionnels de la santé et pour les patients. [2]

En France, l'agence du médicament renforce l'information sur les effets indésirables

En juillet 2022, l'agence du médicament (ANSM) en France a publié une information à destination du public et des professionnels de la santé et une vidéo pour sensibiliser à la notification des effets indésirables par les patients. [3, 4]

En novembre 2022, l'ANSM a demandé aux détenteurs d'autorisations des spécialités à base d'1mg de finastéride qu'un message d'alerte accompagné d'un QR code soit apposé sur les boîtes de ces médicaments.[4] Cet avertissement devra apparaître sur les emballages pour fin avril 2023 au plus tard.

Le but est de minimiser les risques d'effets indésirables **psychiques** (dépression et idées suicidaires) et **sexuels** (principalement troubles de l'érection et perte de libido).

Les **principales recommandations pour les professionnels** sont :

- avant d'initier le traitement, interroger le patient sur ses éventuels antécédents de troubles psychologiques et sexuels.
- l'inviter à consulter rapidement un médecin s'il présente des effets indésirables.
- programmer une visite de suivi après 3 mois et ensuite tous les 6 mois pour évaluer la tolérance et la nécessité de poursuivre le traitement.

Commentaire du CBIP

- L'**efficacité** du finastéride dans l'alopécie androgénique est assez limitée, et l'effet disparaît dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. La recommandation du NHG-Behandelrichtlijn « Alopecia » (2017) souligne la faible qualité des preuves d'efficacité du finastéride dans cette indication et le manque de clarté quant à la pertinence clinique des effets démontrés.
- De plus, il subsiste des **discussions sur la sécurité** : des troubles sexuels sont fréquents, et le risque de dépression et d'idées suicidaires ne peut pas être exclu. La gynécomastie et une diminution de la qualité du sperme (réversible après l'arrêt) sont mentionnés dans le RCP et la notice comme effets indésirables possibles. Un lien entre le finastéride et le risque de cancer du sein chez l'homme n'est pas exclu [voir Folia novembre 2010].
- Le finastéride est **tératogène chez les animaux de laboratoire (anomalies de l'appareil génital externe mâle)**, et on en retrouve de petites quantités dans le sperme en cas d'utilisation d'une dose de 5 mg par jour. Par précaution, certaines sources recommandent donc que les hommes utilisent un préservatif en cas de relation sexuelle avec une femme enceinte ou en âge de procréer. Dans le NHG-Behandelrichtlijn « Alopecia » (2017), l'utilisation d'un préservatif n'est recommandée qu'en cas de traitement par le finastéride à 5 mg par jour, pas en cas de traitement à 1 mg par jour. Le Lareb (Pays-Bas) et Le Crat (France) concluent que la quantité de finastéride dans le sperme est si faible que l'utilisation d'un préservatif n'est obligatoire pour aucune dose. **Les femmes enceintes ne peuvent pas manipuler des médicaments à base de finastéride.**
- Si l'on décide de prescrire le finastéride pour l'alopécie, il faut **peser les risques et les bénéfices**, certainement en cas d'antécédents de dépression, de troubles sexuels, ou en cas de désir d'enfant.

Sources spécifiques

1 Nguyen D-D, Marchese M, Cone EB et al. Investigation of Suicidality and Psychological adverse events in patients treated with finasteride. JAMA Dermatology. 2021; 157: 35-42 (doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3385)

2 FDA to keep Propecia on the market with updated warnings, FDA News, 14/06/22.

3 Finastéride 1 mg en traitement de la chute des cheveux à un stade peu avancé : un dossier d'information et une vidéo pour aider à la déclaration des effets indésirables. ANSM (gepubliceerd op 06/07/22, bijgewerkt op 25/07/22).

4 Finastéride 1 mg (Propecia et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables. ANSM (publié le 30/11/22).

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.