FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2023

FOCUS

Le rimégépant : une nouvelle option thérapeutique pour la migraine

Le rimégépant est un nouvel antimigraineux de la classe des antagonistes du récepteur du CGRP, appelés « gépants ». Le rimegépant est indiqué aussi bien en traitement de crise qu'en prophylaxie antimigraineuse. Il a un effet modeste sur la douleur et semble sûr à court terme. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir la place du rimegépant dans l'arsenal thérapeutique de la migraine, et évaluer son profil d'efficacité et d'innocuité à long terme.

Le sémaglutide dans l'obésité, en dehors du diabète

Le sémaglutide injectable a obtenu l'autorisation EMA pour l'indication 'traitement de l'obésité'. Dans cet article, nous analysons quelques données d'efficacité et d'évolution du poids après arrêt du traitement, issues d'études comparatives.

Sécurité des antiépileptiques chez la femme enceinte en dehors de l'épilepsie

Certains antiépileptiques sont tératogènes. Malgré le nom donné à cette classe de médicaments, leur usage est étendu à de multiples pathologies et la problématique de tératogénicité ne se limite pas aux patientes épileptiques. Une information claire sur les risques de tératogénicité de ces médicaments doit être communiquée dès le début du traitement à toutes les patientes en âge de procréer. Les possibles interactions avec les contraceptifs hormonaux sont également discutées.

L'ivermectine, la metformine et la fluvoxamine ne permettent pas d'éviter l'évolution vers une forme grave de COVID-19

Une étude randomisée bien conçue, publiée dans le NEJM, ne montre aucun bénéfice de l'ivermectine, de la metformine et de la fluvoxamine dans les formes légères de COVID-19.

Dix ans plus tard, le point sur les antiviraux à action directe dans l'hépatite C

Voilà un peu plus de 10 ans que les antiviraux à action directe sont sur le marché belge.
Que savons-nous aujourd'hui de leur profil d'efficacité et d'innocuité ?

ACTUALITÉS

Revue de médication par le pharmacien de référence : nouvelle initiative

Depuis le 1er avril 2023, le pharmacien de référence a la possibilité de réaliser une revue de médication pour les patients prenant au moins 5 médicaments chroniques remboursés par l'INAMI.

Nouveau symbole dans le Répertoire pour les conditionnements « en indisponibilité de longue durée »

Nouveau symbole dans le Répertoire indique que le conditionnement est indisponible pour une période prolongée. Concrètement, cela signifie que la firme a fait savoir à l'Agence des médicaments (AFMPS) que le conditionnement en question sera indisponible pendant plus d'un an.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- anifrolumab (Saphnelo®▼)
- ibuprofène + paracétamol IV (Combogesic®)
- pegcétacoplan (Aspaveli®▼)

Arrêts de commercialisation

- acide acétylsalicylique + caféine (Aspirine Cafeine®)
- disulfirame (Antabuse®)
- érythromycine + benzoyle peroxyde à usage cutané (Benzadermine®)
- frovatriptan (Migard®)
- sulfure de sélénium (Selsun®)

Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

- naftazone (Mediaven®)
- somatostatine (Somatostatine-Belpharma® et Somatostatine-Eumedica®)
- urokinase (Actosolv®)

PHARMACOVIGILANCE

Ivermectine par voie orale et risque très rare de réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves avec l'ivermectine par voie orale ont été rapportées, mais surviennent très rarement. Vu leur gravité, le comité européen de pharmacovigilance a décidé d'ajouter des avertissements complémentaires dans le RCP.

Focus

Le rimégépant : une nouvelle option thérapeutique pour la migraine

Le rimégépant appartient à la classe des antagonistes des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine(CGRP), une nouvelle classe de médicaments pour la migraine appelés « gépants ».

Que ce soit en aigu ou en prophylaxie, l'effet du rimégépant est plutôt modeste. Avec le rimégépant, la douleur avait disparu 2 heures après la prise chez 5 à 16% de patients supplémentaires, par rapport au placebo. L'administration prophylactique de rimégépant (tous les deux jours) permet d'éviter moins d'un jour de migraine dans le troisième mois suivant le début du traitement, par rapport au placebo.

Des études comparatives directes sont nécessaires entre le rimégépant et les autres traitements médicamenteux utilisés dans la migraine aiguë ou en prophylaxie.

Le rimégépant pourrait être une alternative intéressante pour les patients qui ne répondent pas suffisamment aux triptans ou qui présentent des contre-indications aux triptans, mais ce groupe n'a pas encore été étudié.

Il n'existe pas non plus d'études randomisées sur l'utilité du rimégépant en traitement de crise chez les patients prenant déjà du rimégépant à titre prophylactique ou recevant un autre traitement prophylactique.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du rimégépant.

Les antagonistes du récepteur du CGRP : une nouvelle classe d'antimigraineux

- Le rimégépant est le premier antimigraineux autorisé en Europe d'une nouvelle classe de médicaments antimigraineux : les petites molécules antagonistes (non-peptidiques) des récepteurs du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP), aussi appelées les « **gépants** ». Le CGRP est un neuropeptide impliqué dans la physiopathologie de la migraine[1].
- Le rimégépant est administré sous forme de lyophilisat oral (à placer sur ou sous la langue) à raison de 75 mg par lyophilisat. La posologie est de 75 mg en cas de crise aiguë (maximum 1x par jour) et de 75 mg tous les deux jours en prophylaxie (maximum 75 mg par jour). Selon le RCP, le rimégépant est indiqué à la fois pour le traitement des **crises de migraine** avec ou sans aura chez l'adulte et pour la **prophylaxie de la migraine épisodique** chez les adultes qui présentent au moins 4 crises de migraine par mois. Le rimégépant n'est pas remboursé en Belgique (situation au 01/02/2023, pour le prix actuel voir le Répertoire).
- Une autre classe d'antimigraineux qui agissent sur le CGRP ou son récepteur sont les anticorps monoclonaux anti-CGRP (uniquement en prophylaxie), dont trois sont actuellement commercialisés en Belgique [voir Folia d'août 2021]. Autre nouveauté qui ne devrait pas tarder à apparaître dans le paysage thérapeutique belge : les agonistes des récepteurs $5HT_{1F}$ pour le traitement de crise, également appelés les « ditans » [2] (autorisés en Europe mais pas encore commercialisés en Belgique).
- Outre le rimégépant, deux **autres** « **gépants** » ont été autorisés aux Etats-Unis (situation au 01/02/2023) : l'atogépant pour la prophylaxie antimigraineuse et l'ubrogépant pour le traitement de la migraine aiguë.

Efficacité du rimégépant dans la migraine aiguë

Selon des études randomisées, entre 19 et 31% des patients ne ressentent plus de douleur deux heures après la prise de rimégépant, soit 5 à 16 % de plus qu'avec un placebo. Les études incluaient principalement des femmes et l'âge moyen des participants était de 40 à 42 ans. Les patients avaient en moyenne 4 à 4,6 crises de migraine par mois au début de l'étude.
Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires graves ou de troubles psychiatriques ont été exclus.
Des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si le rimégépant garde son effet lorsqu'il est utilisé de manière répétée pour des crises de migraine récurrentes.
La place du rimégépant dans l'arsenal thérapeutique de la crise de migraine reste incertaine pour l'instant.

Le rimégépant en traitement de crise comparé au placebo

- Selon des **études randomisées** menées sur un total de 4 700 patients (entre 2 et 8 crises de migraine par mois, maximum 15 jours de céphalées par mois), **5 à 16% de patients supplémentaires** étaient **sans douleur** deux heures après la prise de rimégépant 75 mg (entre 19 et 31% sans douleur), par rapport au placebo. Le **symptôme le plus invalidant** (photophobie, phonophobie, nausées ou vomissements) avait disparu au bout de 2 heures chez environ 1 patient sur 3, contre environ 1

patient sur 4 sous placebo. (voir + Plus d'infos « Le rimégépant en traitement de crise comparé à d'autres médicaments »)

- **Les participants à l'étude** étaient principalement des femmes (85 à 89%) et leur âge moyen était de 40 à 42 ans. Les patients pouvaient être sous prophylaxie antimigraineuse stable à condition que la prophylaxie ait été initiée au moins 3 mois avant leur inclusion. Il n'est pas précisé combien de patients étaient effectivement sous régime prophylactique ni quel était le traitement médicamenteux utilisé dans ce cas-là.
- Les patients souffrant d'une **maladie cardiovasculaire** non contrôlée, instable ou récemment diagnostiquée n'ont pas été inclus dans les études en raison du risque théorique d'un effet vasoconstricteur avec les inhibiteurs du CGRP. Ce critère d'exclusion coïncide largement avec les contre-indications aux triptans, ce qui explique la faible proportion de sujets présentant des contre-indications aux triptans dans les études sur le rimégépant (0,4 à 1,2 %)[3]. Autre critère d'exclusion : les patients souffrant d'une maladie hépatique existante et les patients ayant reçu un diagnostic de dépression majeure ou ayant d'autres **troubles psychiatriques**.
- Nous n'avons trouvé aucune étude randomisée ayant spécifiquement évalué l'effet du rimégépant en traitement de crise chez les patients **prenant déjà du rimégépant à titre prophylactique ou recevant un autre traitement prophylactique**. Des rapports de cas suggèrent que le rimégépant permet d'atténuer les crises de migraine chez les patients prenant des **anticorps monoclonaux** en prophylaxie[4-6], mais des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Le rimégépant en traitement de crise comparé à d'autres médicaments

- Les études ayant évalué l'efficacité du rimégépant **par rapport aux autres traitements de crise des migraines** sont rares :
  - La seule étude **RCT comparative directe** était une étude de « recherche de dose » ayant évalué une administration unique de rimégépant (à différentes doses), de **sumatriptan 100 mg** ou d'un placebo[4, 6, 7]. Par rapport au placebo, le taux de réponse semblait légèrement meilleur avec le sumatriptan 100 mg (35% des patients sans douleur après 2 heures) qu'avec le rimégépant 75 mg (31,4% sans douleur), mais il n'y a pas eu de test statistique pour la comparaison rimégépant versus sumatriptan. Le rimégépant et le sumatriptan étaient tous deux plus efficaces que le placebo (15,3 % de personnes sans douleur après 2 heures) (voir + Plus d'infos).
  - Une **méta-analyse en réseau** de plusieurs RCT en double aveugle concluait que le rimégépant était moins efficace que la plupart des triptans, mais cette conclusion était seulement basée sur des comparaisons indirectes et, selon les auteurs de la méta-analyse, il y avait un biais de publication[2, 8]. En outre, les populations ne sont pas tout à fait comparables. (voir + Plus d'infos)
  - On ne dispose pas encore d'études publiées sur l'efficacité et la sécurité du rimégépant **chez les patients ne répondant pas ou présentant des contre-indications aux autres traitements de crise**. Le rimégépant pourrait être une alternative pour les patients ne répondant pas aux triptans. Une étude a toutefois été lancée récemment pour évaluer l'efficacité et la sécurité du rimégépant chez des patients migraineux non éligibles aux triptans [Clinicaltrials.gov].
- On sait que les triptans et les antalgiques sont susceptibles de provoquer une aggravation de la migraine et des céphalées chroniques quotidiennes en cas de surconsommation[14]. À l'heure actuelle, ce risque ne peut être exclu pour le rimégépant en raison des données insuffisantes.

Les effets à long terme du rimégépant en traitement de crise

- Toutes les études randomisées ayant évalué l'effet du rimégépant en traitement de crise portaient sur une administration unique. La question est de savoir si l'effet est maintenu lorsque le rimégépant est utilisé de façon répétée dans les crises de migraine récurrentes[2].
- Selon une **analyse *a posteriori*** des données d'une **étude de sécurité ouverte**, le rimégépant était toujours efficace après un an, utilisé « selon les besoins » [6, 15]. L'étude avait toutefois un taux d'abandon élevé (environ 4 patients sur 10, raison non précisée), ce qui complique l'interprétation des résultats. Des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Efficacité du rimégépant en prophylaxie antimigraineuse

Les patients ayant en moyenne 10 jours de migraine par mois, ont en moyenne 0,8 jours de migraine en moins au cours du troisième mois suivant le début de la prise prophylactique de rimégépant (tous les deux jours), par rapport au placebo.
Près de la moitié des patients rapportent une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine modérée à sévère par mois avec le rimégépant, contre 41% patients avec le placebo. On ignore actuellement si le bénéfice est maintenu en cas de traitement durant plus de 3 mois.
Des études comparatives directes avec d'autres antimigraineux prophylactiques sont nécessaires pour mieux cerner la place du rimégépant au sein de l'arsenal thérapeutique. Des études sont également nécessaires pour évaluer l'utilité d'une prophylaxie au rimégépant chez les patients ayant échoué à d'autres traitements prophylactiques antimigraineux.

Le rimégépant en prophylaxie comparé au placebo

- Dans une étude randomisée[16], la **prise prophylactique** de rimégépant 75 mg (tous les deux jours) par des patients **migraineux** (83% de femmes, âge moyen de 41 ans, en moyenne 10 jours de migraine par mois à l'inclusion) a entraîné une diminution des jours de migraine d'en moyenne 0,8 jour dans le troisième mois suivant le début de la prise, par rapport au placebo. Avec le rimégépant, le nombre de jours de migraine avait diminué en moyenne de 4,3, contre 3,5 jours en moyenne avec le placebo. Le nombre de jours de migraine modérée à sévère par mois avait diminué d'au moins la moitié chez 49% des patients, contre 41% des patients sous placebo.
- L'étude incluait trop peu de patients souffrant de migraine chronique pour pouvoir se prononcer sur l'effet du rimégépant dans ce sous-groupe. C'est pourquoi l'indication dans le RCP a été limitée à la **migraine épisodique**.
- Il n'existe pas de données sur l'efficacité du **rimégépant utilisé en aigu** chez les patients qui en prennent déjà à titre prophylactique. Dans l'étude sur la prophylaxie, le recours au rimégépant en traitement de crise n'était pas autorisé.
- Récemment, une RCT a été lancée pour évaluer le rimégépant chez des **patients n'ayant pas répondu à d'autres traitements prophylactiques antimigraineux par voie orale**.

Le rimégépant comparé à d'autres traitements prophylactiques de la migraine

- L'effet du rimégépant semble être du même ordre de grandeur que celui d'**autres traitements prophylactiques de la migraine**, mais les populations ne sont pas toujours comparables (notamment en ce qui concerne le nombre de crises de migraine par mois). Des études randomisées comparatives directes sont nécessaires pour définir la place du rimégépant au sein de l'arsenal thérapeutique pour la prophylaxie antimigraineuse. Sa forme d'administration orale pourrait représenter un avantage par rapport aux anticorps monoclonaux, mais ceci n'a pas fait l'objet d'études randomisées comparatives. Une étude comparative avec le galcanézumab est en cours (CHALLENGE-MIG)[6].

Les effets à long terme du rimégépant en prophylaxie antimigraineuse

- L'étude en question ne durait que trois mois, ce qui est très court pour se prononcer sur l'utilité du rimégépant en prophylaxie antimigraineuse. Nous n'avons trouvé aucune étude publiée ayant évalué le rimégépant sur une période de suivi plus longue.

Profil d'innocuité du rimégépant

Le rimégépant semble bien toléré dans les études randomisées. Des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent survenir lorsqu'il est utilisé en aigu. Il faut attendre les résultats d'études post-commercialisation pour pouvoir évaluer la sécurité d'utilisation à long terme (plus de 3 mois), en particulier chez les patients à risque cardiovasculaire, en raison du risque théorique d'un effet vasoconstricteur associé aux inhibiteurs du CGRP. La co-administration du rimégépant avec d'autres inhibiteurs du CGRP ou avec un triptan doit également être mieux documentée en termes de sécurité.

- Dans les études randomisées ayant évalué le rimégépant en **traitement de crise,** le rimégépant était bien toléré : 10,8% des patients ont présenté des effets indésirables suite à une prise unique de rimégépant, contre 8,6% avec le placebo[3]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : nausées (1,2% contre 0,8% avec le placebo) et infections des voies urinaires (0,8% contre 0,3% avec le placebo).
- La sécurité du **traitement prophylactique** est encore peu documentée pour l'instant. La seule étude randomisée disponible[16] ne durait que 3 mois et n'a montré aucune différence entre le rimégépant et le placebo en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables (36% des patients dans les deux groupes).
- Les données issues des études randomisées sont insuffisantes pour se prononcer sur le risque d'**effets indésirables graves** avec le rimégépant en traitement de crise[17]. Dans l'étude ayant évalué le traitement prophylactique[16], la fréquence d'apparition des effets indésirables graves était similaire pour le rimégépant et le placebo (1%). Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour le confirmer.
- L'effet après l'**arrêt du traitement** ou le phénonème de rebond (augmentation du nombre de crises de migraine) en cas d'arrêt brutal n'ont pas été étudiés. Aucun indice de rebond n'a été identifié dans les études disponibles. Aucun signal suggérant **une surconsommation ou un mésusage** de rimégepant n'a été rapporté lors d'une administration à long terme[3]. Ces questions doivent faire l'objet d'un suivi plus approfondi dans le cadre d'études post-commercialisation.
- Des **réactions d'hypersensibilité**, incluant dyspnée et éruption cutanée sévère, peuvent survenir plusieurs jours après l'administration. Elles sont survenues chez moins de 1% des patients dans les études cliniques[18].
- Contrairement aux triptans, le rimégépant n'est pas contre-indiqué en cas de **maladie cardiovasculaire**[2]. Étant donné que les études ont exclu les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée, instable, récemment diagnostiquée ou sévère, la sécurité d'utilisation dans cette population reste toutefois incertaine[3].

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'utilisation combinée de rimégépant et de **triptans** en raison du manque de données. Dans les études sur le rimégépant en traitement de crise, les triptans n'étaient pas autorisés dans les 48 heures suivant la prise de rimégépant. Dans l'étude sur le rimégépant en prophylaxie antimigraineuse, les triptans étaient autorisés, mais les auteurs ne mentionnent pas à quelle fréquence ils ont été pris (dans le groupe rimégépant, des « médicaments de secours » (rescue) ont été utilisés pendant 3,7 jours au cours du dernier mois de l'étude, contre 4 jours dans le groupe placebo, une différence qui n'était pas statistiquement significative).
- Concernant l'utilisation concomitante du rimégépant avec des **anticorps monoclonaux** en prophylaxie antimigraineuse, les données disponibles sont rassurantes mais elles sont trop limitées et de trop courte durée pour pouvoir se prononcer sur la sécurité d'une telle utilisation[6]. La prudence s'impose car le CGRP est impliqué dans plusieurs processus physiologiques et l'association d'inhibiteurs du CGRP pourrait théoriquement entraîner une hypertension ou des accidents ischémiques. Des études à long terme sur des populations plus importantes sont nécessaires pour déterminer dans quels sous-groupes la thérapie combinée peut représenter un bénéfice et dans quels sous-groupes elle peut au contraire exposer à des risques supplémentaires.[19]
- L'utilisation du rimégépant pendant la **grossesse** n'est pas suffisamment documentée. Par mesure de précaution, le rimégépant est déconseillé.
- **Interactions** : le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. La co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp, il faut éviter la prise d'une 2^{e} dose de rimégépant dans les 48 heures (voir Tableau Ic et Tableau Id dans l'Introduction 6.3).
- **Précautions particulières** : le rimégépant doit être évité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère

Commentaires du CBIP

- Nos messages concernant le rimégépant rejoignent en grande partie ceux que nous avions donnés au sujet des anticorps monoclonaux dans la migraine [voir Folia d'août 2021]. Il est probable que ce nouveau médicament aura un intérêt chez certains patients, mais les caractéristiques qui distinguent les « répondeurs » des « non-répondeurs » restent à élucider. Ceci doit être approfondi dans le cadre de recherches futures.
- Parmi les patients souffrant d'une crise de migraine, 19 à 31% des patients ne ressentent plus de douleur deux heures après la prise de rimégépant, soit 5 à 16% de plus qu'avec le placebo. L'effet semble être du même ordre de grandeur que celui d'autres antimigraineux, mais pour pouvoir en juger, il faudrait des études portant sur des populations comparables. Des études comparatives directes sont nécessaires pour mieux cerner la place du rimégépant au sein de l'arsenal thérapeutique.
- Le traitement par rimégépant pourrait s'avérer bénéfique chez les patients migraineux qui ne répondent pas à d'autres traitements ou qui présentent des contre-indications à ces traitements, mais ce groupe de patients n'a pas fait l'objet d'études randomisées. Des recherches supplémentaires sont également nécessaires en ce qui concerne les risques et les bénéfices liés à l'utilisation concomitante d'anticorps monoclonaux.
- Le rimégépant utilisé en prophylaxie permet de diminuer le nombre de jours de migraine de moins d'un jour par mois. Même si pour le patient, chaque jour sans migraine est un jour de gagné, il est important de ne pas créer de faux espoirs. Il n'y a aucune garantie de succès thérapeutique et il ne s'agit pas d'un traitement curatif.
- La réponse au placebo dans une population de patients souffrant de migraine sévère est importante (les patients avaient en moyenne 4 à 4,6 crises de migraine par mois à l'inclusion dans les études sur la migraine aiguë et en moyenne 10 jours de migraine par mois dans l'étude sur la prophylaxie).
- On peut se demander si le bénéfice du rimégépant est proportionnel à son prix élevé, qui, à environ 30 € par comprimé, est beaucoup plus élevé que celui de la plupart des autres médicaments antimigraineux (sauf des anticorps monoclonaux). Le coût social de la migraine sévère doit être pris en compte dans cette évaluation.
- La migraine étant une affection chronique, il est fort probable que le traitement prophylactique sera pris pendant des années. Les études contrôlées par placebo n'ont évalué le rimégépant que sur une durée de tout au plus 3 mois, ce qui laisse de nombreux points d'interrogation quant à son efficacité et sa sécurité d'emploi à long terme. En outre, il n'existe pas d'études de bonne qualité méthodologique sur l'effet après l'arrêt du traitement.
- Les études cliniques n'ont pas révélé d'effets indésirables graves, mais elles portaient sur une population sélectionnée. Il faut attendre les résultats d'études post-commercialisation pour pouvoir se prononcer sur la sécurité du rimégépant, en particulier chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires graves ou de troubles psychiatriques.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur le profil d'efficacité et d'innocuité des antagonistes des récepteurs du CGRP chez les enfants et les adolescents en raison de l'absence d'études randomisées.

Sources

1 Heersche A, Bijlstra-Cramer MA. Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine. Pharma Selecta 2018;34:65-8.

2 Schwarz EP. Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen. Geneesmiddelenbulletin 2022;8:65-8.

3 EMA. EPAR-Assessment Report Vydura®. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura

4 The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Rimegepant (Nurtec ODT) for acute treatment of migraine. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2020;62:70-2. https://secure.medicalletter.org/TML-article-1597d

5 Mullin K, Kudrow D, Croop R, et al. Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. Neurology 2020;94:e2121-e5.doi:10.1212/WNL.0000000000008944

6 Cohen F, Yuan H, Silberstein SD. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine: current evidence and rationale. BioDrugs 2022;36:341-58.doi:10.1007/s40259-022-00530-0

7 Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia 2014;34:114-25.doi:10.1177/0333102413500727

8 Yang C-P, Liang C-S, Chang C-M, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2021;4:e2128544.doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28544

9 Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. N Engl J Med 2019;381:142-9.doi:10.1056/NEJMoa1811090

10 Croop R, Goadsby PJ, Conway CM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2019;31:737-45.doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X

11VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2021;325:2357-69.doi:10.1001/jama.2021.7939

12 Gao B, Yang Y, Wang Z, et al. Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine: evidence from randomized controlled trials. Front Pharmacol 2020;10:1577.doi:10.3389/fphar.2019.01577

13 Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD008615.doi:10.1002/14651858.CD008615.pub2

14 McCarthy L. Orally disintegrating rimegepant increased freedom from pain and from most bothersome symptom at 2 h in acute migraine. Annals of Internal Medicine 2019;171:JC58-JC.doi:10.7326/ACPJ201911190-058

15 Johnston K, Harris L, Powell L, et al. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201). J Headache Pain 2022;23:10.doi:10.1186/s10194-021-01378-5

16 Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:51-60.doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7

17 Halker Singh R, VanderPluym JH, Morrow AS, et al. Acute treatments for episodic migraine. Comparative Effectiveness Review. Number 239. AHRQ 2020;December. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566246/

18 Anonymous. Vydura® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product.

19 Pellesi L. Combining two CGRP inhibitors to treat migraine. Expert Opinion on Drug Safety 2022;21:1135-36.doi:10.1080/14740338.2022.2130890

Focus

Le sémaglutide dans l'obésité, en dehors du diabète

Le sémaglutide injectable a obtenu en mars 2022 l'autorisation EMA pour l'indication 'traitement de l'obésité' et devrait prochainement être commercialisé en Belgique sous le nom de spécialité Wegovy®. La dose est plus élevée que celle utilisée dans le diabète de type 2. Dans cet article, nous analysons quelques données d'efficacité et d'évolution du poids après arrêt du traitement, concernant le sémaglutide injectable et issues d'études contrôlées.

- Après 68 semaines, le sémaglutide injectable permet une perte de poids d'environ 13 kilos supplémentaires par rapport au placebo, en association, dans les 2 cas, à un programme d'adaptation du mode de vie.
- La perte de poids a tendance à se ralentir au fil du temps et la poursuite du traitement au-delà de 1 an n'est pas associée à une perte de poids supplémentaire. Par contre, l'arrêt du traitement est associé à une reprise de poids.
- Dans une étude comparative directe, la perte de poids avec le sémaglutide est supérieure à celle avec le liraglutide (environ 9 kilos supplémentaires). Il n'y a pas de données comparatives directes disponibles avec les autres traitements de l'obésité.
- La sécurité d'emploi du sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine semble acceptable sur base des RCT publiées, mais les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents et responsables de nombreux arrêts de traitement.
- Les études cliniques dont les résultats sont décrits ici ont été menées dans des populations obèses ou en surpoids (BMI ≥ 27 et au moins une pathologie associée à cet excès de poids), non diabétiques et majoritairement caucasiennes et de sexe féminin.
- Les données de sécurité d'usage à long terme des analogues du GLP-1, à des doses plus élevées que dans le traitement du diabète, et dans des populations plus diversifiées, sont encore limitées, ce qui justifie la prudence. Des effets indésirables rares mais sévères ont été décrits avec le sémaglutide (pancréatites aiguës, troubles biliaires, occlusions intestinales, cancers de la thyroïde, ...). Le marché du traitement de l'obésité est tel que le nombre de patients susceptibles de se voir prescrire cette molécule, à dose élevée, est très important. Dans ce contexte, les effets indésirables sérieux déjà identifiés vont se présenter chez un plus grand nombre de patients. D'autres risques pourraient également se confirmer voire être révélés.
- On ne sait pas encore si le sémaglutide injectable est associé à un bénéfice sur les risques de pathologies généralement associées au surpoids et à l'obésité. La démonstration d'un tel bénéfice est essentielle pour justifier les risques et le coût d'un traitement de l'obésité au long cours avec le sémaglutide injectable.
- On constate un usage *off-label* de cette molécule, incité et amplifié par les réseaux sociaux. En l'absence de commercialisation à ce jour de la spécialité enregistrée pour le traitement de l'obésité (Wegovy®), cet usage *off-label* concerne non seulement le détournement de la spécialité enregistrée pour le traitement du diabète de type 2 (Ozempic®) pour traiter des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités (voir Folia de septembre 2022). Il concerne également, ce qui est plus préoccupant, un usage en dehors de l'obésité (ou surpoids avec comorbidités), dont la balance bénéfice/risque n'a pas du tout été évaluée.

Introduction

Le sémaglutide a obtenu en mars 2022 une autorisation EMA de mise sur le marché pour le traitement

- De l'obésité (IMC ≥ 30) ou
- Du surpoids (IMC ≥ 27 mais < 30) avec au moins une autre pathologie généralement associée au surpoids.

Il sera prochainement commercialisé en Belgique, sous le nom de spécialité Wegovy.
Les analogues du GLP-1 ont initialement été développés dans le cadre du traitement du diabète. Outre leur effet sur le contrôle glycémique, on a constaté un effet bénéfique sur le poids. L'hypothèse serait qu'ils agissent, à l'instar de l'hormone GLP-1 naturelle, en augmentant la sensation de satiété et en réduisant la sensation de faim et les envies de manger (*cravings*) [1]. Le programme d'études STEP a été développé pour évaluer l'efficacité du sémaglutide injectable (toujours en association à un programme de modification du mode de vie) sur la perte de poids chez des patients obèses (ou en surcharge pondérale avec comorbidités).
Dans cet article, nous passons en revue quelques résultats de ce programme STEP pour faire le point à propos de l'usage du sémaglutide injectable dans l'obésité, **en dehors du diabète**.

Efficacité du sémaglutide

Après un an, le sémaglutide injectable en association à une adaptation du mode de vie est plus efficace que l'adaptation du mode de vie seule, pour réduire le poids

Dans le Folia d'avril 2021 , nous avions détaillé les résultats de l'étude STEP 1[2] qui comparait l'effet du sémaglutide injectable (à la dose fixe de 2,4 mg/semaine) par rapport au placebo chez des patients non diabétiques obèses (ou en surpoids avec comorbidité). On constatait, après 68 semaines, une perte de poids supplémentaire de l'ordre de 13 kg.
Nous avions déploré l'absence de données comparatives directes, entre autre avec le liraglutide, commercialisé depuis 2016 en Belgique avec comme indication l'obésité (IMC ≥ 30) ou la surcharge pondérale (IMC ≥ 27) associée à au moins une comorbidité. Nous posions aussi la question du maintien du bénéfice en cas d'arrêt du traitement. Deux études, publiées depuis lors (STEP 4 et 8), évaluent ces questions.

En combinaison à une adaptation du mode de vie, le sémaglutide permet une perte de poids plus importante que le liraglutide (étude STEP 8)

Dans l'étude STEP 8 [3], le sémaglutide injectable (à la dose de 2,4 mg/semaine) a été comparé au liraglutide (à la dose de 1,8 mg/jour), dans les 2 cas, en association à une adaptation du mode de vie. À la fin de l'étude, après 1 an et 4 mois environ, les patients qui ont reçu le sémaglutide injectable ont perdu en moyenne 9 kg supplémentaires par rapport aux patients qui ont reçu le liraglutide. L'étude n'est pas réalisée en aveugle, la différence d'administration, hebdomadaire pour le sémaglutide et quotidienne pour le liraglutide, étant avancée comme argument par les auteurs. Ceci constitue une source de biais dans l'analyse des résultats, en particulier concernant les effets indésirables.

Même en maintenant l'adaptation du mode de vie, l'arrêt du sémaglutide injectable est associé à une reprise de poids (étude STEP 4)

L'étude STEP 4 [4] est constituée d'une phase de run-in de 20 semaines où l'ensemble des participants reçoivent du sémaglutide injectable (schéma progressif jusqu'à la dose cible de 2,4 mg/semaine) en association à une adaptation du mode de vie, suivie d'une phase de 48 semaines où seuls les participants qui ont pu atteindre la dose cible (89%) ont poursuivi l'étude. Ces derniers ont été randomisés en 2 groupes, l'un qui continue à recevoir le sémaglutide injectable, et l'autre qui reçoit un placebo, toujours en association à une adaptation du mode de vie. À partir de la randomisation (semaine 20), les participants qui ont poursuivi le sémaglutide injectable ont continué à perdre du poids, alors que les participants qui ont été placés sous placebo ont repris du poids. La différence moyenne entre les groupes, entre la semaine 20 et la semaine 68, est de l'ordre de 13 kg. La reprise du poids est constatée dès l'arrêt du sémaglutide injectable.

Le sémaglutide injectable a également montré un bénéfice sur le poids chez l'adolescent à partir de 12 ans

Une étude a comparé le sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine au placebo (en combinaison à une adaptation du mode de vie dans les 2 cas) chez environ 200 adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) obèses ou en surpoids avec au moins une comorbidité [5]. Après 68 semaines, on constate une différence moyenne d'IMC de l'ordre de 16% en faveur des patients ayant reçu le sémaglutide injectable (critère d'évaluation primaire de cette étude). Depuis le 30 mars 2023, l'EMA autorise le sémaglutide pour le traitement de l'obésité à partir de l'âge de 12 ans.

Nous ne savons pas si le sémaglutide apporte un bénéfice pour d'autres pathologies généralement associées à l'obésité et au surpoids

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de données à propos d'un bénéfice éventuel du sémaglutide sur des critères pertinents sur le plan clinique (problèmes de santé liées à l'obésité, tels que maladies cardiovasculaires, dépression et cancers) [6]. Une étude est actuellement en cours (étude SELECT - NCT 03574597). Elle évaluera, sur une période de 5 ans environ, les effets du sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine, en comparaison au placebo, sur un critère d'évaluation primaire composé d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) chez des patients obèses ou en surpoids avec antécédents cardiovasculaires. Nous reviendrons sur les résultats de cette étude dès leur publication (la fin de l'étude est prévue pour l'automne 2023).

La durée optimale du traitement n'est toujours pas claire actuellement

Dans l'étude STEP 4 [4], l'arrêt du traitement avec le sémaglutide injectable hebdomadaire est associé à une reprise de poids quasi immédiate. Par ailleurs, on observe un ralentissement de la perte de poids, dès le 5ème mois dans l'étude STEP 1 [2] et le 7è mois dans l'étude STEP 4 [4], et un plateau à partir de la fin de la première année de traitement.
L'étude STEP 5 évalue le sémaglutide injectable comparativement au placebo sur une durée plus longue (104 semaines)[7]. À la fin de la période de suivi, les patients sous sémaglutide injectable ont perdu en moyenne 15,2% de leur poids contre 2,6 % sous

placebo (il s'agissait du critère d'évaluation primaire dans cette étude). Pour rappel, dans l'étude STEP 1, les patients qui avaient reçu le sémaglutide injectable pendant 68 semaines avaient perdu en moyenne 15 % de leur poids, contre 2,5% sous placebo [2]. Ces données vont dans le sens d'une stagnation de la perte de poids au-delà de la première année de traitement.

Sécurité du sémaglutide

La sécurité d'emploi du sémaglutide semble acceptable, mais sa tolérance (digestive) n'est pas bonne

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans ces RCT sont d'ordre gastro-intestinal. Ils sont le plus souvent décrits comme légers à modérés et de résolution spontanée. Ces effets indésirables gastro-intestinaux sont néanmoins très souvent mentionnés comme responsables d'arrêts de traitement. Les effets indésirables graves ne sont pas plus fréquents avec le sémaglutide injectable comparativement au placebo. Seules deux pancréatites, d'évolution spontanément favorable, sont décrites dans les études discutées ici.

Avec une utilisation du sémaglutide injectable à plus large échelle et à doses élevées, des effets indésirables, plus rares mais potentiellement sérieux, vont survenir chez un plus grand nombre de patients

Les patients présentant des risques pour des complications plus rares mais sévères, déjà décrites avec le sémaglutide dans le diabète de type 2, ont été exclus du programme STEP, ce qui ne permet pas d'évaluer correctement ces risques.

Depuis sa commercialisation, on a observé, avec le sémaglutide, des cas d'obstruction intestinale, de lithiase biliaire, de pancréatite, de réaction graves d'hypersensibilité et d'hépatite [5]. L'Agence européenne des médicaments (EMA) propose un plan de minimisation des risques [8] dans le cadre de l'usage des analogues du GLP-1 dans l'obésité (liraglutide et sémaglutide). Plusieurs risques sont pointés, parmi lesquels l'aggravation de la rétinopathie chez les patients diabétiques (avec le sémaglutide), le risque de cancer pancréatique et de cancer médullaire de la thyroïde et l'absence d'informations à propos, entre autres, d'un usage *off label* (c'est-à-dire un usage chez des patients dont l'IMC est inférieur à 27 ou entre 27 et 30 mais sans pathologie associée au surpoids) et d'un usage chez la femme enceinte.

Commentaires du CBIP

- Les résultats des études du programme STEP, avec le sémaglutide injectable, montrent une perte de poids nettement supérieure à celle généralement rencontrée avec les autres options médicamenteuses dans l'obésité. Néanmoins, ils s'appliquent principalement à une population non diabétique, majoritairement caucasienne et de sexe féminin. Il serait utile de disposer d'études dans des populations plus diversifiées.
- Le contexte expérimental implique une motivation des participants, entre autres à propos des mesures de modification du mode de vie. Des études plus pragmatiques méritent d'être réalisées également, pour voir comment évolue le poids dans un contexte plus proche de la vie réelle [9].
- On constate le ralentissement, voire la stagnation de la perte de poids au-delà de la première année de traitement. On constate également une reprise de poids dès l'arrêt du traitement. Il faudrait d'autres arguments qu'un bénéfice sur le poids (par exemple, un bénéfice sur des pathologies associées au surpoids et à l'obésité) pour justifier la poursuite du traitement, exposant le patient à des risques et un coût. Les facteurs qui expliquent le ralentissement de la perte de poids méritent également d'être étudiés.
- Les données de sécurité d'usage à long terme des analogues du GLP-1, à des doses plus élevées que dans le traitement du diabète, sont encore limitées, ce qui justifie la prudence, surtout chez les enfants et adolescents.
- Les données comparatives directes entre les analogues du GLP-1 et les autres médicaments dans l'obésité sont quasi inexistantes[10].
- À propos de l'usage *off-label* : les analogues du GLP-1, et le sémaglutide injectable en particulier, sont actuellement vantés sur les réseaux sociaux pour une perte facile et rapide de poids. On assiste à un détournement de la forme prescrite dans le diabète (Ozempic®). Pour le traitement de l'obésité d'une part, en raison de l'absence de commercialisation à ce jour de la spécialité enregistrée pour cette indication (Wegovy®) mais aussi, dans certains cas, dans le but de perdre quelques kilos en dehors des critères d'indication reconnus par l'EMA. La conséquence directe étant une pénurie du produit (voir Folia de septembre 2022). Outre l'impact négatif de cette pénurie pour les personnes chez qui ces molécules sont parfaitement indiquées, la problématique de la sécurité d'emploi et de la balance bénéfice/risque de ces molécules dans des populations non ciblées dans les études cliniques doit être soulignée.

Sources

1 Wegovy : EPAR – medicine overview. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/wegovy-epar-medicine-overview_en.pdf

2 Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

3 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.

4 Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.

5 Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al ; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838.

6 Sémaglutide et excès de poids, *La Revue Prescrire* 2022;42:469(811-3).

7 Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.

8 Wegovy : EPAR – Risk management plan summary.https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

9 Lau D, Padwal R. In adults with overweight or obesity, continued weekly semaglutide after a 20-wk run-in improved weight loss. Comment on : Rubino D, Abrahamsson N, Davies M , et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity : the step 4 randomized clinical trial. JAMA 2021;325(14):1414-1425. Ann Intern Med 2021;174(8):JC88. doi: 10.7326/ACPJ202108170-088.

10 Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8.

Focus

Sécurité des antiépileptiques chez la femme enceinte en dehors de l'épilepsie

Certains antiépileptiques sont tératogènes. Malgré le nom donné à cette classe de médicaments, leur usage est étendu à de multiples pathologies et la problématique de tératogénicité ne se limite pas aux patientes épileptiques. Une information claire sur les risques de tératogénicité de ces médicaments doit être communiquée dès le début du traitement à toutes les patientes en âge de procréer. Les possibles interactions avec les contraceptifs hormonaux sont également discutées.

Certains antiépileptiques (AE) sont tératogènes. Par tératogénicité, on entend dans cet article non seulement les malformations congénitales (MFC), mais aussi les troubles neurodéveloppementaux (TND) (voir plus d'infos).
De nombreux AE ont des applications thérapeutiques qui vont au-delà de l'épilepsie (voir plus d'infos). Les femmes épileptiques ne sont donc pas les seules pour lesquelles les AE constituent une menace tératogène.
Néanmoins, la majorité des données épidémiologiques disponibles à propos de l'utilisation des AE pendant la grossesse concerne des femmes épileptiques.
Les médicaments repris dans cet article sont ceux ayant une *indication officielle hors de celle d'épilepsie*. Nous ne considérerons pas la phénytoïne, le lévétiracétam, et les médicaments utilisés dans les syndromes épileptiques rares. Le lévétiracétam, dont le mode d'action est très différent des autres AE, n'a pas d'autres indications officielles que l'épilepsie où il se montre efficace et parmi les plus sûrs pendant la grossesse.

1. Risques tératogènes

Le topiramate

Indication(s) hors épilepsie : la prophylaxie pour la migraine de l'adulte (Résumé des Caractéristiques du Produit - RCP).

Le risque de **MFC** chez les enfants exposés in utéro au topiramate au premier trimestre de grossesse est accru (4 à 5%) par rapport aux enfants de mères (avec ou sans épilepsie) non-exposées aux AE pendant la grossesse (2 à 3 % dans la population générale).[3,4,15] Les données vont également dans le sens d'une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer ; et aucune dose ne s'est avérée sans risque.[3,7,14]
Il existe une association entre le topiramate et les *fentes labiales* avec ou sans fente palatine.[4,13,14,15] L'augmentation de ce risque est plus prononcée chez les femmes épileptiques, qui ont donc utilisé des doses plus élevées de topiramate, que chez les femmes sous topiramate pour une autre indication.[12]
Des données cliniques soutiennent que l'utilisation du topiramate pendant la grossesse augmente la probabilité de *faible poids gestationnel*.[3,13,14]

Très peu de données existaient sur le risque de **TND,** jusqu'à ce qu'une publication récente attire l'attention sur un risque trois fois plus grand de TND chez les enfants exposés in utero au topiramate[2,7,14] (voir plus d'infos). Suite à ces observations, une évaluation des risques de TND chez les enfants dont les mères ont pris du topiramate pendant leur grossesse est en cours au niveau européen (EMA) (voir plus d'infos).

La gabapentine

Indication(s) hors épilepsie :

- le traitement des douleurs neuropathiques (RCP) (voir Folia janvier 2023).
- *off-label*, sans beaucoup d'arguments, pour le traitement des lombalgies chroniques (voirFolia février 2018).

Les données publiées chez les femmes exposées à la gabapentine en monothérapie au premier trimestre de la grossesse sont limitées et aucune **MFC** particulière attribuable à ce médicament n'est retenue à ce jour[3,4,7,13,14,15,16]. Une augmentation de la prématurité, un faible poids de naissance, et des symptômes de sevrage en cas d'exposition au 2ème et/ou 3ème trimestre de la grossesse ont été évoqués [3,13,14]. Concernant une relation dose-effet, les données sont absentes[7].
A ce jour, les données cliniques sur un risque de **TND** après une exposition in utero à la gabapentine sont quasiment inexistantes, ce qui ne permet aucune évaluation[3,7,14].
Des doutes par rapport aux risques de MFC et de TND persistent.

La prégabaline

Indication(s) hors épilepsie :

- le traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte (RCP).
- le traitement des troubles anxieux généralisés chez l'adulte (RCP).
- *off-label*, sans beaucoup d'arguments, pour le traitement des lombalgies chroniques (voirFolia février 2018) et le syndrome des jambes sans repos (voir Folia février 2015).

Bien que les données disponibles avant 2020 sur le risque de **MFC** après exposition in utero à la prégabaline étaient limitées, leurs résultats n'étaient pas univoques[6,7,13] (voir plus d'infos). En 2020, un risque augmenté de MFC (anomalies du système nerveux central, de l'œil, de l'appareil uro-génital et des fentes faciales) a été signalé[5] (voir plus d'infos). Toutefois, certaines sources considèrent à ce jour qu'aucune augmentation du risque malformatif n'est retrouvé suite à la prise de prégabaline au premier trimestre de grossesse[13,14]. Concernant une relation dose-effet, les données sont absentes[7].
Les données relatives au risque de **TND** suite à une exposition in utero à la prégabaline seule sont très limitées et ne permettent aucune conclusion[3,7,13,14] (voir plus d'infos).

Le valproate (acide valproïque)

Indication(s) hors épilepsie :

- le traitement des troubles bipolaires (pas tous les RCP).
- *off-label*, avec un certain nombre de preuves, dans le traitement prophylactique desmigraines.

Assez rapidement après sa mise sur le marché en 1970, l'exposition in utero au valproate et sa possible association avec un risque tératogène accru ont fait l'objet de discussions dans la littérature avec apparition de rapports documentant une série de **MFC**[4,15].
L'incidence des MFC chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10 à 11 % (augmentation de la fréquence globale de malformations de 4-5 fois)[7] (voir plus d'infos).
Plus tard, il a été démontré que le valproate peut entraîner une très nette augmentation des **TND** (chez 30 à 40 % des enfants exposés in utéro au valproate), avec un risque avéré de *retards de développement*, de *QI diminué*, et de *troubles du spectre autistique*[3,4,7,13,14,15,16] (voir Folia mars 2015). Comme le risque malformatif, le risque de TND est élevé et avéré[7]. Les données concernant une augmentation du *trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité* (TDAH) chez les enfants exposés in utero au valproate (par rapport à ceux non-exposés) ne sont pas univoques[4,7,13,14,16].
Toutes les doses de valproate comportent un risque, mais les données montrent que plus la dose de valproate est élevée, plus les risques de MFC et de TND de l'enfant sont importants[3,9,13,14].

La lamotrigine

Indication(s) hors épilepsie : prévention des épisodes dépressifs chez les patients ayant un trouble bipolaire (RCP).

La majorité des données (> 5 000 grossesses exposées en monothérapie au premier trimestre) indiquent que la lamotrigine n'est pas associée à une augmentation du risque de **MFC**[3,4,7,13,14]. Des cas de fentes labiales ont été rapportés dans une étude mais l'absence de confirmation par d'autres études ne permet pas de retenir ce risque[4,7,15].
Les données disponibles sur les **TND** après une exposition prénatale à la lamotrigine ne suggèrent pas un risque accru de TND, mais ces données sont trop limitées pour permettre une conclusion[3,7,13,14].
Une relation dose-effet est rapportée dans une étude mais n'est pas retrouvée dans trois autres études de même ampleur[4,7,8].

La carbamazépine

Indication(s) hors épilepsie :

- la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngienne (RCP).
- les troubles bipolaires (RCP).

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la carbamazépine au premier trimestre de la grossesse sont très nombreuses[4,14]. Le risque **MFC** est plus élevé (fréquence multipliée par trois par rapport à la population générale) que chez les enfants nés de mères épileptiques non-exposées à des AE pendant la grossesse[3,4,7,13,16] (voir plus d'info).

Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet, avec un risque de malformations particulièrement augmenté avec, selon les études, des doses supérieures à 700 mg/jour[13], voire 1000 mg/jour [3,4,7,14,16].
Les études relatives au risque de **TND** chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque[7,13,14,16].

2. Usage des antiépileptiques pendant la grossesse

- Les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement[16,17]. En cas de désir de grossesse, il est recommandé de considérer les alternatives thérapeutiques avant la conception[16].
- Le **valproate** est formellement contre-indiqué chez la femme non-épileptique avec un désir de grossesse qui ne prend pas de contraception[16]. Sans désir de grossesse, en plus d'une contraception efficace, un ensemble d'autres mesures de précaution strictes sont à suivre lors de la prise du valproate[3,14] . Ces mesures font partie d'un programme de prévention de la grossesse (voir Folia juin 2018 et DHPC décembre 2018 pour plus de détails) (voir plus d'infos).
- Une littérature abondante et des organismes spécialisés considèrent que la **lamotrigine** est l'AE le plus sûr si le traitement d'une femme enceinte est nécessaire[13]. Si l'on estime que la thérapie par lamotrigine s'avère nécessaire pendant la grossesse, la dose thérapeutique la plus faible possible est recommandée[14,16].
- Pour la prophylaxie de la migraine, le **topiramate** est contre-indiqué pendant la grossesse[13,14,16]. Les crises migraineuses sont moins marquées chez les femmes enceintes et la nécessité d'un traitement prophylactique est dès lors moins fréquente (voir Folia avril 2022).
- D'après le RCP et d'autres sources, la **gabapentine**, la **prégabaline** et la **carbamazépine** ne doivent pas être utilisées au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus)[7,14,15,16]. Toutefois, certaines sources considèrent qu'il n'est actuellement pas justifié d'inquiéter une patiente exposée à la prégabaline au 1er trimestre de sa grossesse, que l'utilisation de la gabapentine est possible pendant la grossesse quelle que soit son indication, et que l'utilisation de la carbamazépine est possible à partir de 10 semaines d'aménorrhée[14].

3. Interactions entre antiépileptiques et contraception hormonale et d'urgence

- En raison d'un effet inducteur enzymatique, la **carbamazépine** et le **topiramate** (surtout à des doses ≥ 200 mg/jour) peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux et d'urgence[7,14,16,19] (voir Folia novembre 2021) (voir plus d'infos). Une de nos sources considère le topiramate comme un inducteur enzymatique quelle que soit la dose[18].
- Il n'est pas exclu que la **lamotrigine** réduise l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les mécanismes exacts sont encore flous et les preuves sont limitées aux contraceptifs oraux[1,7,16]. Selon certaines de nos sources, l'effet peut également s'appliquer aux contraceptifs oestrogéniques transdermiques et vaginaux, à la minipilule et à l'implant progestatif[18,19].
- Le **valproate**, la **gabapentine** et la **prégabaline** ne diminuent pas l'efficacité de la contraception hormonale[7].
- L'estrogène contenu dans une contraception hormonale orale et également le fait d'être enceinte, peuvent diminuer l'efficacité de la **lamotrigine**, et peut-être aussi du **topiramate**, et du **valproate,** en réduisant ses taux plasmatiques par induction de la clairance[13,14,16,19]. Une adaptation de la posologie peut être nécessaire[13,16]. Ceci n'est pas le cas pour la gabapentine, la prégabaline et la carabamazépine[7,16,19].

4. Commentaires et conclusions

Afin d'éviter la survenue de complications pour l'enfant à venir, le médecin prescripteur, qu'il soit médecin généraliste ou spécialiste, ou le pharmacien, exercent un rôle important dans la diffusion d'information claire concernant la tératogénicité des AE. Chez les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse prenant des antiépileptiques, une contraception efficace est indispensable, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs. Chez les femmes avec désir de grossesse, une analyse des alternatives thérapeutiques est à réaliser avant la conception.
En l'état actuel des connaissances, le valproate est le plus tératogène des antiépileptiques[7,14] (voir aussi Folia mars 2015).
La lamotrigine est l'antiépileptique le plus sûr à prendre chez la femme enceinte et chez celle en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace[13,14,16].

Sources

1 Tomson T. (2016). Reproductive aspects of epilepsy treatment (chapitre 23). In The treatment of epilepsy,[S. Shorvon, E. Perucca, & J. Engel, editor]: John Wiley & sons.

2 Bjork M.H., Zoega H. et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, Jama Neurology, mai 2022;79:672-681.

3 NICE guidelines april 2022 – epilepsies in children, young people and adults.https://www.gov.uk/government/publications/public-assesment-report-of-antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy/antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy

4 Weston J, and others. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Nov 7;11(11).

5 Toft G, Ehrenstein V. et al. A Population-based Cohort Study of Pregabalin to Characterize Pregnancy Outcomes. Pfizer, juin 2020, Non-interventional final study report abstract.

6 Winterfeld et al., 2016. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. Neurology 2016 Jun 14;86:2251-7.

7 Rapport 2019 ANSM : Antiépileptiques au cours de la grossessehttps://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/29/20201029-rapport-antiepileptiques-grossesse-avril-2019-synthese-v2-pdf-2019-07-04.pdf 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.

8 Tomson T et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurology 2011 Jul;10(7):609-17.

9 Tanoshima M., et al, Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. Clinical Pharmacology and Therapeutics, juin 2015.

10 Tomson T. et al, Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol., 2018, vol. 17(2), p. 530–538.

11 Tomson T. et al, Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia, 2013, 54(3):405–414.

12 Hernandez-Diaz S., et al, Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts - A pregnancy cohort study, Neurology 2018;90:e342-e351.

13 Bijwerkingen Centrum Lareb, https://www.lareb.nl/

14 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes Lecrat, https://lecrat.fr/

15 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation

16 Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)

17 Safety updates | Therapeutic Goods Administration (TGA)

18 . Faculty of the Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists (FSRH)https://www.fsrh.org/home/

19 Stockley's Drug Interactions

Focus

L'ivermectine, la metformine et la fluvoxamine ne permettent pas d'éviter l'évolution vers une forme grave de COVID-19

Message clé

Selon une étude randomisée bien conçue (NEJM), un traitement précoce par ivermectine, metformine ou fluvoxamine n'empêche pas **l'évolution vers une forme grave de COVID-19** : l'incidence de l'hypoxémie, de l'admission aux urgences, de l'hospitalisation ou des décès suite à une infection COVID-19 n'était pas inférieure à celle observée avec le placebo.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, plusieurs médicaments existants ont été proposés dans le traitement d'une infection COVID-19. La grande majorité des études a été réalisée chez des patients hospitalisés. Chez les patients ambulatoires, les études observationnelles ou randomisées livrent des résultats contradictoires notamment pour l'ivermectine, la metformine et la fluvoxamine (voir Plus d'infos)[1].

Le *New England Journal of Medicine* a publié en juillet 2022 les résultats d'une étude randomisée sur l'efficacité de ces trois molécules dans une infection COVID-19 légère chez des patients ambulatoires[1].

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, menée aux États-Unis (de décembre 2020 à janvier 2022). L'étude a inclus uniquement des adultes non hospitalisés atteints d'obésité ou en surpoids, dans les 3 jours après un diagnostic de COVID-19 confirmé par test PCR et moins de 7 jours après les premiers symptômes.
L'étude compare les produits suivants, en association ou non : la metformine (après augmentation de la dose ; 1500 mg par jour pendant 14 jours), l'ivermectine (390 à 470 µg par kg par jour pendant 3 jours) et la fluvoxamine (50 mg deux fois par jour pendant 14 jours).

Plus de la moitié des participants étaient vaccinés. L'analyse a été ajustée pour ce facteur de confusion et n'a révélé aucune différence d'effet selon le statut vaccinal.

Le critère d'évaluation primaire était l'évolution vers une forme grave de COVID-19, mesuré à l'aide d'un critère composite incluant hypoxémie (saturation en O_2 ≤93 % lors d'une mesure de la saturation à domicile), visite aux urgences, hospitalisation ou décès.

Une analyse secondaire a également été effectuée sur le critère composite « admission aux urgences, hospitalisation ou décès ».

Résultats en bref

L'étude incluait 1 323 participants, avec un âge médian de 46 ans et un IMC médian de 30 ; 56% étaient des femmes et 52% avaient été vaccinés contre la COVID-19. Dans 22% des cas, le variant Omicron était en cause.

Aucun des trois médicaments étudiés n'a réduit la survenue du critère d'évaluation primaire (hypoxémie, visite aux urgences, hospitalisation ou décès suite à la COVID-19). Pour un seul médicament, la metformine, on n'a pas pu exclure un certain effet sur l'hospitalisation ou la mortalité.

Limites de l'étude

- Les personnes atteintes d'obésité ou en surpoids ont un risque plus élevé de développer une forme grave de COVID-19. Les résultats de cette étude ne peuvent pas être simplement extrapolés aux personnes sans surpoids ni obésité.
- Les variants qui circulaient pendant la période étudiée (décembre 2020 à janvier 2022) sont différents de ceux qui circulent en 2023. Avec les variants Omicron, le nombre de complications semble être plus faible.
- Le critère d'évaluation primaire était un critère composite. Ce type de critère est souvent choisi pour limiter la taille de l'échantillon lorsque certains critères sont peu fréquents, comme le décès et l'hospitalisation dans ce cas-ci. Ceci signifie que rien ne peut être dit sur les composantes individuelles du critère composite et que les résultats sont plus difficiles à interpréter. L'hypoxémie était le critère d'évaluation le plus fréquemment observé et les cas de décès étaient très rares (2 cas dans l'ensemble de la cohorte).
- La saturation en oxygène mesurée à domicile était une composante du critère d'évaluation primaire. La saturation en oxygène en tant que critère d'évaluation comporte un risque élevé de biais en raison des problèmes pouvant survenir pendant la mesure

(par exemple, mains froides, biais de déclaration, appareil peu fiable, etc.).

Commentaires du CBIP

L'étude randomisée bien conçue discutée ici ne montre aucun effet de l'ivermectine, de la metformine et de la fluvoxamine sur les complications d'une infection COVID-19 non sévères en ambulatoire.

Pour les recommandations actuelles concernant le traitement de la COVID-19, nous renvoyons aux **balises belges du KCE** pour la prise en charge médicamenteuse des infections non-sévères à SARS-CoV-2 en ambulatoire et pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 en milieu hospitalier. Ces balises sont régulièrement mises à jour. Selon ces balises, **il n'y a actuellement aucune place pour l'ivermectine, la metformine et la fluvoxamine dans le traitement des formes sévères ou non sévères de COVID-19**.

Sources

1 Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. N Engl J Med. 2022;387(7):599-610. doi:10.1056/NEJMoa2201662

2 Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. J Med Virol. 2021;93(7):4273-4279. doi:10.1002/jmv.26873

3 Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(1):69-72. doi:10.4269/ajtmh.20-0375

4 Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:600439. Published 2021 Jan 13. doi:10.3389/fendo.2020.600439

5 Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. Lancet Healthy Longev. 2021;2(1):e34-e41. doi:10.1016/S2666-7568(20)30033-7

6 Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial [published correction appears in Lancet Glob Health. 2022 Apr;10(4):e481] [published correction appears in Lancet Glob Health. 2022 Sep;10(9):e1246]. Lancet Glob Health. 2022;10(1):e42-e51. doi:10.1016/S2214-109X(21)00448-4

7 Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2292-2300. doi:10.1001/jama.2020.22760

Focus

Dix ans plus tard, le point sur les antiviraux à action directe dans l'hépatite C

Les antiviraux à action directe (AAD) sur le virus de l'hépatite C (VHC) sont sur le marché belge depuis un peu plus de 10 ans. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est fixé pour objectif de réduire de 90% le nombre de nouvelles infections chroniques par le VHC et de 65% le nombre de décès d'ici 2030, par rapport au niveau de référence de 2015. Pour atteindre cet objectif, l'OMS propose notamment de renforcer le dépistage, et recommande un traitement par AAD comme traitement standard dans l'hépatite C.

Dans les études cliniques randomisées, les associations d'AAD ont une très grande efficacité (jusqu'à > 90%) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS), définie comme une charge virale indétectable à 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral.
On ne dispose pas d'études randomisées ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques tels que la mortalité et la morbidité. Les inhibiteurs du VHC ont été associés à des réductions de morbidité et de mortalité, mais seulement dans des études observationnelles : réduction notamment de la cirrhose et du cancer du foie, et même réduction de la mortalité globale. Idéalement, il faudrait pouvoir mener des études randomisées à long terme pour déterminer précisément l'effet des AAD sur des critères d'évaluation forts dans le traitement de l'hépatite C, mais pour des raisons éthiques, de telles études ne sont pas souhaitables. Davantage d'études observationnelles de bonne qualité restent nécessaires, notamment pour documenter le risque de rechute à long terme après la prise d'AAD.
Le coût élevé de ce traitement doit également être pris en compte pour évaluer correctement son rapport coût-bénéfice.

Objectif de l'OMS : éliminer l'hépatite C en tant que « problème de santé publique » d'ici 2030

Prévalence mondiale de l´hépatite C

L'OMS estime qu'en 2019, 58 millions d'individus étaient porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, et estime à 400 000 le nombre de personnes qui meurent chaque année des suites d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C. Sur les 58 millions d'individus porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, seuls 21% sont diagnostiqués et 13% sont traités[1].

Que souhaite réaliser l'OMS ?

L'OMS s'est fixé l'objectif de réduire de 90% le nombre de nouvelles infections chroniques et de 65% le nombre de décès d'ici 2030, par rapport au niveau de référence de 2015. Pour atteindre cet objectif, l'OMS accorde une place importante aux traitements par AAD[2].

Antiviraux à action directe

Mécanisme d'action

Les antiviraux à action directe (AAD) sur le virus de l'hépatite C (VHC) inhibent les protéines et les enzymes essentielles à la réplication du VHC. Les AAD disponibles ont 3 cibles virales (voir le tableau 1 en Plus d'infos)[3].

On connaît 7 génotypes du VHC. En Belgique, le génotype 1 du VHC était le plus répandu (54%), suivi du génotype 3 (22%) et du génotype 4 (16%)[4].
Le traitement se fait toujours par des associations d'AAD. Les associations dites "pangénotypiques" sont efficaces contre l'ensemble des génotypes[2].
La durée de ces traitements varie de 8 à 24 semaines. Ces médicaments sont très onéreux et leur remboursement est strictement réglementé.

10 ans après leur commercialisation, que savons-nous du profil d'efficacité et d'innocuité des AAD ?

Efficacité des AAD

Une synthèse méthodique et méta-analyse d'études randomisées et observationnelles a été publiée en 2020[6].
Après 12 semaines de traitement avec des associations d'AAD pangénotypiques, une **réponse virologique soutenue** (RVS) a été obtenue chez 94% des participants porteurs des génotypes 1, 2 et 4. Chez les porteurs du génotype 3, une réponse virologique soutenue a été observée chez un peu moins de 90%. Ceci indépendamment du statut hépatique et de la présence de comorbidités. Dans toutes les études, les effets indésirables étaient peu nombreux et les taux d'abandon et de mortalité (inférieur à 1%) étaient globalement faibles[6].

Les auteurs d'une *Cochrane Review* (2017) (voir Folia de novembre 2017) sur le traitement de l'hépatite C par AAD, notent que les principales preuves d'efficacité et de sécurité proviennent d'études randomisées à court terme et d'études observationnelles. Des études cliniques à long terme sont nécessaires pour estimer correctement l'éradication virale obtenue avec le traitement par AAD[7]. Idéalement, il faudrait pouvoir mener des études randomisées à long terme pour déterminer précisément l'effet des AAD sur des critères d'évaluation forts dans le traitement de l'hépatite C. Pour mener de telles études, il faudrait que le groupe placebo reste non traité pendant une longue période, ce qui poserait un réel problème éthique. De telles études sont donc très non souhaitables. Des études observationnelles de qualité et à long terme constituent l'alternative. Nous abordons ici les études postérieures à 2017.

Plusieurs études observationnelles montrent une association entre le traitement par AAD et une forte réduction de la mortalité globale et de l'incidence du **cancer du foie**[8,9,12]. Chez les personnes déjà atteintes de fibrose hépatique à un stade avancé ou de cirrhose, l'incidence du cancer du foie n'avait pas diminué malgré l'éradication virale[10]. Certaines études ont montré une réduction de la probabilité d'un deuxième cancer du foie, après guérison du premier[11].
Une étude observationnelle récente a également montré une association entre le traitement par AAD et une réduction des **complications hépatiques**, comme la cirrhose décompensée, et de **complications non hépatiques**, comme le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les maladies cardiovasculaires et le cancer. **La mortalité globale** avait également diminué de moitié[12].

Des données limitées indiquent que les **rechutes** 6 mois après l'obtention d'une RVS sont très rares (<0,2 %). Lorsqu'une RVS est obtenue, à 8 ou 12 semaines de traitement, on peut donc s'attendre à un faible risque de rechute tardive. Davantage d'études à long terme sont nécessaires pour le confirmer[3].

Sécurité des AAD

L'utilisation à court terme des AAD est associée à des effets indésirables légers tels que fatigue, insomnie, céphalées et troubles gastro-intestinaux. Les effets indésirables graves sont rares (voir 11.4.5 Médicaments de l'hépatite C chronique > rubrique Effets indésirables)[3].

Il n'existe pas suffisamment d'études observationnelles de longue durée et de grande taille sur la sécurité à long terme des AAD pour pouvoir se prononcer à ce sujet. La sécurité doit être plus fréquemment incluse comme critère d'évaluation dans les études observationnelles futures.

Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des AAD pendant la grossesse ou la période d'allaitement (absence de données ou données insuffisantes)[13,14].

Conclusion sur l'utilisation des AAD

- L'OMS accorde une place importante au traitement par AAD dans la stratégie d'élimination de l'hépatite C en tant que « problème de santé publique » d'ici 2030.
- Dans les études cliniques randomisées à court terme, les associations d'AAD ont une très grande efficacité virologique (jusqu'à plus de 90%) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS), définie comme une charge virale indétectable.
- Il reste cependant à confirmer si les patients ayant obtenu une RVS ont également un risque plus faible de morbidité liée à l'hépatite C (cirrhose, décompensation hépatique, carcinome hépatocellulaire), de mortalité globale et de rechute.
- Dans les études observationnelles, le traitement par AAD est associé à une réduction importante de la mortalité globale, de l'incidence du carcinome hépatocellulaire et d'autres morbidités. D'autres études observationnelles de bonne qualité et portant sur tous les sous-groupes de patients restent nécessaires pour confirmer ces observations.
- Les effets indésirables d'un traitement par AAD à court terme sont légers. Les effets à long terme doivent être évalués de manière plus approfondie dans le cadre d'études observationnelles à grande échelle. La sécurité d'emploi pendant la grossesse ou la période d'allaitement n'est pas établie.

Références

1 WHO publishes updated guidance on hepatitis C infection – with new recommendations on treatment of adolescents and children, simplified service delivery and diagnostics. News 24/06/22

2 Aust Prescr 2021;44:36–7 https://doi.org/10.18773/ austprescr.2021.003

3 Direct werkende antivirale middelen bij chronische hepatitis C. Ge-Bu 2022. 2 (56) : 9-12.

4 WIV-ISP – Rapport annuel 2016: virus de l'hépatite C.Rapport 09/2017

5 Rockey DC et al. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: from bench to bedside. Gastroenterology 2021;160:1502-1520.

6 Zoratti et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A systematic literature review and meta-analysis.

EClinicalMedicine. 2020 Jan 5;18:100237; DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007 https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30242-1/fulltext

7 Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djurisic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD012143. DOI: 10.1002/14651858.CD012143.pub3. Accessed 21 December 2022.

8 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. Lancet. 2019 Apr 6;393(10179):1453-1464. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1.

9 Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. Hepatology. 2018 Sep;68(3):827-838. doi: 10.1002/hep.29811.

10 Ioannou GN et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after hepatitis C virus eradication in patients with baseline cirrhosis of high FIB-4 scores. Gastroenterology 2019;157:1264-1278.

11Imai K et al. Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment. Molecular and Clinical Oncology 2020;12:111-116.

12 Ogawa E, Chien N, Kam L, et al. Association of Direct-Acting Antiviral Therapy With Liver and Nonliver Complications and Long-term Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. JAMA Intern Med. Published online December 12, 2022. doi:10.1001/jamainternmed.2022.5699

13 Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de zwangerschap. Accessed January 04, 2023site Web du Lareb.

14 Lareb. Antivirale middelen bij hepatitis C tijdens de borstvoedingsperiode. Accessed February 21, 2023site Web du Lareb.

Actualités

Revue de médication par le pharmacien de référence : nouvelle initiative

Depuis le 1er avril 2023, les patients prenant au moins 5 médicaments chroniques remboursés ont la possibilité de bénéficier d'une revue de médication réalisée par le pharmacien d'officine. Cette revue de médication est prise en charge par l'INAMI et prend la forme d'un **BUM Revue de médication**.
La **collaboration entre les médecins généralistes et les pharmaciens** est essentielle pour assurer la réussite de ce projet et optimiser l'utilisation des médicaments par les patients.

La revue de médication

Objectif

Ce service de revue de médication a été mis en place dans le but de répondre aux besoins de santé publique : augmenter la littératie (*connaissance en matière de santé*) des patients et adapter les traitements à l'état physiologique du patient. L'objectif de la revue de médication est **d'optimiser l'usage des médicaments**. Cet objectif peut être atteint en optimisant les médicaments pris par les patients, par exemple en améliorant l'observance thérapeutique, en corrigeant l'utilisation des médicaments et en identifiant les *problèmes liés aux médicaments* (p. ex. effets indésirables, problèmes liés aux interactions médicamenteuses...).
Au même titre que les autres entretiens d'accompagnement de Bon Usage des Médicaments (BUM) qui existent déjà, ce service s'inscrit dans le cadre de **la collaboration médico-pharmaceutique** au profit de l'observance des traitements médicamenteux.

Public cible et conditions

La revue de médication peut être initiée soit par le pharmacien de référence, soit à la demande du patient, soit lors d'une concertation médico-pharmaceutique (CMP), soit à la demande d'une infirmière ou d'un aidant proche ou à la demande du médecin généraliste (sur base d'un contact téléphonique ou autre entre le médecin et le pharmacien).

Les critères d'éligibilité pour fournir ce nouveau service sont :

- Patient **ambulatoire** prenant **5 médicaments chroniques remboursés ou plus ;**
- Le pharmacien est le « **pharmacien de référence** » (*le pharmacien de référence est le pharmacien d'officine librement choisi par les patients chroniques pour l'accompagnement et le suivi de leur usage des médicaments*) du patient ;
- Le pharmacien possède un espace de confidentialité dans l'officine ;
- Le pharmacien enregistre toutes les données dans le formulaire électronique (E-form)[1];
- Le pharmacien envoie le rapport (E-form) au médecin au terme de la revue de médication (par voie électronique (*e-health box)* ou en version papier).

La revue de médication cible essentiellement **les patients qui ont besoin d'un accompagnement ou d'un suivi personnalisé**. L'attention est donc portée aux patients avec une plus grande fragilité et/ou qui prennent des médicaments à risque (anticoagulants, antiagrégants, insulines, antidiabétiques, associations d'antihypertenseurs, AINS, corticostéroïde oral...) ou un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite (Voir aussi Répertoire Intro.6.2 Effets indésirables)[2].

Honoraires

L'ensemble du trajet de revue de médication est **rémunéré, pour le pharmacien d'officine, par l'INAMI**. Ce montant est facturé une fois que le rapport de la revue de médication est partagé avec le médecin. Le pharmacien doit alors créer une ordonnance fictive au nom du patient avec le CNK Revue de la médication (5522-032) pour la tarification. Aucune rémunération n'est prévue actuellement pour le médecin traitant.

Ce service est remboursé maximum tous les 2 ans pour les patients cibles. En fonction des besoins spécifiques du patient, une revue de médication supplémentaire peut être réalisée et remboursée à la demande du médecin sur base d'une prescription (*R/ BUM Revue de médication*)[2].

Comment fonctionne la revue de médication ?

Étapes	Description

Etape 1 Initiation du service et invitation du patient	• Informer le patient, fixer un rendez-vous et lui remettre le schéma de médication le plus récent afin qu'il le complète (y compris compléments alimentaires, vitamines, phytothérapie, et autres…). • **Il est conseillé d'informer le médecin** traitant du lancement d'une revue de médication.
Etape 2 Préparation de l'entretien	• **Rassembler l'ensemble des informations** sur base du schéma de médication le plus récent, de l'historique de délivrance, du dossier pharmaceutique partagé (DPP). • Être attentif aux médicaments pris par le patient, à l'observance thérapeutique et aux interactions potentiellement pertinentes sur le plan clinique.
Etape 3 Anamnèse et entretien avec le patient	• Collecter les informations sur **l'utilisation pratique au quotidien** (horaire, nombre de médicaments à prendre, forme galénique adaptée…) des médicaments par le patient, ses **expériences** et ses **perceptions** de ceux-ci. • Impliquer le patient dans son traitement
Etape 4 Analyse pharmacothérapeutique	• Identifier et confirmer ***les problèmes liés aux médicaments*** sur base de l'entretien avec le patient, du dossier pharmaceutique, des connaissances et des outils (voir plus bas). • Lister *les problèmes liés aux médicaments* et déterminer les interventions à mettre en place.
Etape 5 Partage du plan d'action avec le médecin traitant	• **Informer le médecin** du résultat et lui soumettre le plan d'action pour validation (**en respectant les règles RGPD, donc pas par mail**) ■ Les interventions pharmaceutiques peuvent être réalisées par le pharmacien (instauration d'un pilulier, adaptation du moment de prise…). ■ Certaines interventions **nécessitent l'accord du médecin** (adaptation posologique, changement de traitement suite à un effet indésirable lié au médicament…). *Afin d'éviter toute confusion du patient, il est important d'attendre le partage du plan d'action avec le médecin avant de discuter des adaptations avec le patient.*
Etape 6 Discussion du plan d'action avec le patient	• Présenter et expliquer le plan d'action convenu entre le pharmacien et le médecin au patient. • Déterminer quelles actions vont être mises en place sur base de la discussion avec le patient. Si nécessaire, informer le patient des actions qui seront suivies et discutées avec le médecin lors d'une consultation ultérieure.
Etape 7 Suivi et adaptation du schéma de médication	• Adapter le schéma en fonction des interventions à mettre en œuvre. • Remettre le schéma au patient et détailler les modifications apportées.
Etape 8 Tarification	• Le pharmacien crée une ordonnance fictive au nom du patient avec le CNK Revue de la médication (5522-032). • Le rapport doit être envoyé au médecin soit en version papier, soit en version électronique (*e-health box via soft officinal/médical*).

L'importance de la pluridisciplinarité

Au même titre que le programme de sevrage aux benzodiazépines, ce programme s'inscrit dans le cadre d'une **approche multidisciplinaire** impliquant à la fois le médecin généraliste, le pharmacien et le patient.
Il est important de signaler que certaines interventions **nécessitent un accord du médecin généraliste**. Le médecin étant le mieux placé pour évaluer la pertinence des problèmes liés aux médicaments identifiés lors de la revue de médication. Cependant, le pharmacien peut réaliser les interventions pharmaceutiques qui entrent dans son domaine de compétence.
Le pharmacien peut d'ores et déjà communiquer aux médecins généralistes de proximité l'existence et l'importance de ce nouveau service. Cela peut en outre permettre de définir les modalités de communication, la collaboration entre les pharmaciens et les médecins étant essentielle pour la réalisation de ce nouveau service. Une fiche d'information est disponible pour les médecins.

Commentaire du CBIP

Le CBIP estime que la revue de médication est une étape supplémentaire pour une meilleure utilisation des médicaments par le patient. **Une bonne collaboration entre les médecins et les pharmaciens est essentielle** à la réussite de ce nouveau projet.

Outils

- **CBIP**
  - Bon usage des médicaments (Voir Introduction).
  - Auditorium
    - Bon usage des médicaments chez la personne âgée
    - Médicaments chez la personne âgée – Déprescription
    - Médicaments chez la personne âgée – Revue de la médication
    - Interactions – (pas) si simples ? Conseils pratiques de la rédaction du CBIP
    - Interactions – les « usual suspects » Conseils pratiques de la rédaction du CBIP
- **GheOPS tool :** outils de dépistage développé spécifiquement pour détecter les *problèmes liés aux médicaments* chez les patients âgés ambulatoires (développé par l'Univeristé de Gand).
  - UGent, GheOP^{3}S tool update_Français.
- **Liste STOPP/START :** liste de dépistage qui évalue les traitements médicamenteux prescrits aux patients de 65 ans et plus. Il contient 80 critères de prescription potentiellement inappropriée (STOPP) et 34 critères d'omission potentielle (START).
  - Louvain Medical, STOPP/START, version.2. (version simplifiée UCLouvain).
- **APB**
  - PHIL, https://phil.apb.be/fr-BE/.

Sources

1 APB, Mode d'emploi E-form, consulté le 04/04/23.

2 APB, Revue de la médication étape par étape, consulté le 04/04/23.

Actualités

Nouveau symbole dans le Répertoire pour les conditionnements « en indisponibilité de longue durée »

Le **nouveau symbole** (chaîne brisée **rouge**) **dans le Répertoire** indique que le conditionnement est **indisponible pour une période prolongée** : cela signifie que le titulaire de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) a notifié à l'Agence des médicaments (AFMPS) que le conditionnement sera **indisponible pendant plus d'un an.** L'AFMPS utilise le terme « **interruption de la commercialisation** » pour désigner ces médicaments indisponibles à long terme sur son site pharmastatut.be.

En **passant la souris** sur le symbole , une fenêtre contextuelle apparaît avec le message « arrêt temporaire de la commercialisation ». Dans cette fenêtre, vous pouvez lire depuis quand le conditionnement est indisponible, ainsi que la raison de cette indisponibilité (source : AFMPS). Pour des raisons techniques, il n'est pas possible pour le moment de fournir la date de retour présumée sur notre site. Sur pharmastatut.be, la date de retour présumée est mentionnée.

Autres infos sur les médicaments indisponibles

- **Sur notre site Web :**
  - Les conditionnements **temporairement indisponibles** sont signalés par le symbole : cela signifie que le titulaire de l'AMM a notifié à l'AFMPS que le conditionnement sera **indisponible pendant au moins 14 jours mais pas plus d'une année.** En passant la souris sur le symbole , une date de retour probable et un motif d'indisponibilité sont indiqués (source : AFMPS).
  - Les noms des spécialités dont **la commercialisation a été définitivement arrêtée continueront à s'afficher dans les résultats de recherche pendant un an**, avec, le cas échéant, une référence à l'alternative disponible (spécialité avec même voie d'administration, même dosage et forme pharmaceutique similaire). Lorsque l'arrêt de commercialisation concerne uniquement certains dosages ou certaines formes pharmaceutiques ou tailles de conditionnement de la spécialité, ceux-ci restent mentionnés pendant un an sous la spécialité concernée.
- La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur pharmastatut.be.
- Les arrêts et interruptions de commercialisation qui ont un **impact important** (aucune alternative disponible) sont signalés **dans nos Folia, sous la rubrique « Nouveautés médicaments ».**
- Un médicament qui n'est pas ou plus disponible sur le marché belge, ou qui est en indisponibilité temporaire ou de longue durée, peut être **importé** de l'étranger (voir Intro.2.2.12. Importation de médicaments non disponibles en Belgique).
- Le **pharmacien** est autorisé à **substituer** un médicament dont l'indisponibilité a été notifiée à l'AFMPS et publiée sur son site pharmastatut.be, sans l'accord préalable du prescripteur. Par « indisponibilité », on entend : les médicaments « temporairement indisponibles » (symbole sur notre site) et les médicaments dont la commercialisation a été « interrompue » (symbole sur notre site) ou « arrêtée ». Il existe quelques exceptions. Pour plus d'informations, voir Folia octobre 2022.

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments avril 2023

Nouveautés en médecine spécialisée
- anifrolumab (Saphnelo®▼): lupus érythémateux systémique
- ibuprofène + paracétamol IV (Combogesic®): douleur modérée aiguë
- pegcétacoplan (Aspaveli®▼): hémoglobinurie paroxystique nocturne

Arrêts de commercialisation
- acide acétylsalicylique + caféine (Aspirine Cafeine®)
- disulfirame (Antabuse®)
- érythromycine + benzoyle peroxyde à usage cutané (Benzadermine®)
- frovatriptan (Migard®)
- sulfure de sélénium (Selsun®)

Interruptions de commercialisation
- naftazone (Mediaven®)
- somatostatine (Somatostatine-Belpharma® et Somatostatine-Eumedica®)
- urokinase (Actosolv®)

▼: 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 mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min).

Les actualités médicamenteuses de ce mois d'avril prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 31 mars. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mai.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 21 avril.

Nouveautés en médecine spécialisée

anifrolumab (Saphnelo®▼)

L'anifrolumab (**Saphnelo®▼**, chapitre 12.3.2.6.2, **administration intraveineuse**, usage hospitalier) est un **anticorps monoclonal** anti IgG1 kappa antagoniste des récepteurs à l'interféron de type I. Il a pour indication le **traitement additionnel du lupus érythémateux systémique** (LES, ou lupus érythémateux disséminé LED) modéré à sévère actif malgré un traitement standard (synthèse du RCP). Il s'agit du 2ème anticorps monoclonal autorisé dans cette indication (le 1er étant le belimumab). L'anifrolumab a été évalué versus placebo en traitement additionnel chez des patients atteints de formes modérées à sévères de LES malgré un traitement standard. Les **résultats** sur la réponse clinique ne sont **pas univoques**. Il n'a **pas** été **évalué par rapport à d'autres traitements**, ni chez des patients présentant des atteintes neurologiques ou rénales sévères. Son efficacité sur la qualité de vie ou en prévention des poussées n'est pas connue. Il expose principalement à un **risque infectieux** (dont le **zona**), et des **réactions liées à la perfusion**.[1-8]

Posologie : une perfusion toutes les 4 semaines

Coût : 874 € pour un flacon de 300mg, non remboursé au 1er avril 2023

ibuprofène + paracétamol IV (Combogesic®)

L'association d'ibuprofène + paracétamol est commercialisée sous forme de solution pour **perfusion intraveineuse** (**Combogesic®** , un flacon de 100 ml contenant 1 gr de paracétamol et 300 mg d'ibuprofène, chapitre 8.2.4, usage hospitalier). Elle a pour indication le **traitement à court terme de la douleur modérée aiguë** quand la voie d'administration intraveineuse est nécessaire (synthèse du RCP).
Selon le RCP, cette association n'a été évaluée qu'en post-opératoire de cure d'hallux valgus.
Bien que son indication soit large (douleur modérée aiguë), son **usage** est **à réserver à un usage hospitalier**. L'association de deux composés **augmente le risque de toxicité** et **diminue la flexibilité posologique**.
Le profil d'innocuité est celui de l'ibuprofène et du paracétamol.[1]

Coût : 48€ pour 10 flacons, non remboursé au 1er avril 2023.

pegcétacoplan (Aspaveli®▼)

Le pegcétacoplan (Aspaveli®▼ , chapitre 12.3.2.6.6, médicament orphelin, **perfusion sous-cutanée**, délivrance hospitalière) est un **immunomodulateur** qui bloque la protéine C3 du complément. Il a pour indication le traitement de**l'hémoglobinurie paroxystique nocturne** chez les adultes anémiques malgré un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois (synthèse du RCP).
Le pegcétacoplan semble **plus efficace que l'éculizumab** pour augmenter l'hémoglobine et diminuer le besoin de transfusions chez des patients avec une anémie persistante malgré un traitement par éculizumab.
Il expose fréquemment à un **risque d'infection (y compris des infections sévères) et d'hémolyse**. Puisque l'auto-administration est possible, les **patients doivent être avertis de ces risques** et des **signes évocateurs**.[1,2]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Posologie : une perfusion sous-cutanée 2 fois par semaine.

Coût : 3231€ pour une perfusion (25 848€ pour un mois de traitement), remboursé en a !.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

acide acétylsalicylique + caféine (Aspirine Cafeine®)

L'association d'acide acétylsalicylique et de caféine (Aspirine Cafeine®) n'est **plus commercialisée**. Il existe encore desspécialités associant ces deux composés au paracétamol. Un faible effet analgésique additif est constaté en cas d'ajout de caféine à un antidouleur, mais uniquement pour des hauts dosages de caféine (> 100 mg), ce qui n'est pas le cas des associations commercialisées. **L'ajout de caféine** pourrait en outre favoriser un**usage abusif**. Pour la prise en charge de la **douleur**, il faut en principe donner la **préférence** aux préparations contenant un **seul principe actif**.

disulfirame (Antabuse®)

La spécialité à base de**disulfirame** (**Antabuse®**) n'est **plus commercialisée en raison de la présence d'impuretés** potentiellement cancérogènes en cas d'usage prolongé (N-nitrosodiéthylamine : NDEA). Pour plus d'informations sur les nitrosamines, voir "Nitrosamines Impurities sur le site de l'EMA". Elle était utilisée comme thérapie dissuasive dans la pris en charge dusevrage éthylique. Le disulfirame n'était pas un premier choix, mais sa**disparition peut poser problème** chez certains patients qui l'utilisaient. Il n'existe **pas d'alternative** avec un mode d'action similaire.

érythromycine + benzoyle peroxyde à usage cutané (Benzadermine®)

L'association à base **d'érythromycine et de benzoyle peroxyde à usage cutané** (Benzadermine®) n'est **plus commercialisée**. Dans la **prise en charge de l'acné**, le **premier choix** selon la BAPCOC est la **clindamycine 1%**. L'érythromycine 2% en magistrale est une

alternative. Les associations exposent à plus de risque d'effets indésirables et les possibilités d'adaptation posologiques sont plus limitées.

frovatriptan (Migard®)

La spécialité à base de frovatriptan (Migard®) n'est plus commercialisée. L'autre spécialité à base de frovatriptan (Frovatex®) est en interruption de commercialisation jusque fin décembre 2023. Il n'y a de fait **plus de frovatriptan sur le marché pour l'instant**. D'autres triptans sont disponibles pour la prise en charge des crises migraineuses.

sulfure de sélénium (Selsun®)

Le **sulfure de sélénium sous forme de shampoing** (Selsun®) n'est **plus commercialisé**. Pour le traitement de mycoses telles que la **séborrhée du cuir chevelu** ou le **pityriasis versicolor**, le **kétoconazole sous forme de shampoing** est une **alternative**.

Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire:
Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) 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.

naftazone (Mediaven®)

La naftozone est en interruption de commercialisation jusqu'en septembre 2023 en raison de problèmes de production prolongés. Certains veinotropes sont disponibles. Ils pourraient soulager temporairement la gêne et diminuer l'œdème, mais leur efficacité sur l'évolution de l'insuffisance veineuse n'est pas démontrée. Les mesures non-médicamenteuses sont à conseiller au patient : bas de contention, activité physique, et éviter la station debout prolongée.

somatostatine (Somatostatine-Belpharma® et Somatostatine-Eumedica®)

La somatostatine est en interruption de commercialisation jusque fin septembre 2023 en raison de problèmes de production prolongés. Elle est utilisée pour le traitement de certaines fistules digestives, l'hypersécrétion liée à des tumeurs endocrines digestives, et les hémorragies par rupture de varices oesophagiennes.

urokinase (Actosolv®)

L'urokinase est en interruption de commercialisation jusque fin novembre 2023. D'autresthrombolytiques sont disponibles mais de façon limitée pour le traitement des embolies pulmonaires et thromboses artérielles ou veineuses.

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 générales

- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 5 avril 2023.

Sources spécifiques

anifrolumab

1 Rev Prescrire 2023 ; 43 (472) : 91-94
2 Anifrolumab for systemic lupus erythematosus. Aust Prescr 2022;45:177-8. First published 1 September 2022.https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.059
3 Med Lett Drugs Ther. 2021 Sep 20;63(1633):146-7
4 Saphnelo®-Résumé des Caractéristiques du Produit (mars 2023)
5 Saphnelo-Avis de la Haute Autorité de Santé du 7 décembre 2022.https://www.has-sante.fr/jcms/p_3395767/fr/saphnelo-anifrolumab-lupus-erythemateux-systemique
6 R Furie et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69:376.
7 R Furie et al. Lancet Rheumatol 2019; 1:e208.https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(19)30076-1/fulltext
8 N Engl J Med 2020; 382:211-221. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196

ibuprofène + paracétamol IV

1 Combogesic®-Résumé des Caractéristiques du Produit (mars 2023)

pegcétacoplan

1 Rev Prescrire 2022 ; 42 (469) : 814-815
2 Aspaveli®-Résumé des Caractéristiques du Produit (mars 2023)

Pharmacovigilance

Ivermectine par voie orale et risque très rare de réactions cutanées graves

Depuis peu, **l'ivermectine**, un antiparasitaire, est autorisée et disponible en Belgique **par voie orale dans le traitement de la gale et de certaines parasitoses tropicales**: microfilarémie due à *Wuchereria bancrofti*, strongyloïdose [voir Folia novembre 2022]. L'ivermectine est aussi disponible en crème dans le traitement de la rosacée chez l'adulte ; la crème est aussi utilisée en *off-label* dans le traitement de la gale.

De très rares cas de réactions cutanées graves (SCAR's, severe cutaneous adverse reactions) telles que le **syndrome de Lyell** (nécrolyse épidermique toxique, NET) et de **Stevens-Johnson** (SJS) ont été rapportés avec **l'ivermectine par voie orale**. Ce risque est déjà signalé dans le RCP et la notice.

Le **comité européen de pharmacovigilance** (PRAC, Pharmacovigilance risk assessment committee) **a réévalué le risque de SCAR's de l'ivermectine par voie orale**. Entre avril 2019 et avril 2022, un cas de SJS d'évolution fatale a été rapporté. Un autre cas d'évolution fatale avait déjà été rapporté au cours des années précédentes et la base de données de l'OMS Vigibase comprend aussi d'autres cas de SJS et des cas de NET.

Vu le caractère potentiellement très grave des réactions cutanées, le PRAC a recommandé l'ajout d'un avertissement à ce sujet dans le RCP et la notice des spécialités contenant de l'ivermectine par voie orale[1] :

- Des SCAR's incluant le SJS et la NET et pouvant mettre la vie en danger ou entraîner le décès ont été rapportées en association avec la prise d'ivermectine.
- Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes évoquant ces SCAR's. voir « + d'info »
- En cas de signes ou symptômes de SJS ou de NET, arrêter immédiatement l'ivermectine et ne plus jamais en reprendre.

Commentaire du CBIP

- Même si le risque de SCAR's avec l'ivermectine per os est très rare, il est **important de bien informer le patient de ces signes**. En effet, il se pourrait qu'il ne s'alerte pas et ne consulte pas rapidement son médecin traitant pensant qu'il s'agit de lésions liées à la gale en cours de traitement. Il est en effet essentiel de reconnaître et de diagnostiquer rapidement les SCAR's et d'arrêter immédiatement le médicament suspecté , afin de limiter ou prévenir une morbidité aiguë et la mortalité [voir aussi Folia de mai 2021].
- Le risque de SCAR's **n'a pas** été décrit avec la **forme topique d'ivermectine**. Nous n'avons pas retrouvé d'information concernant une possible contre-indication à un usage local d'ivermectine chez quelqu'un qui a fait un SCAR après administration systémique d'ivermectine.
- Selon la **BAPCOC** (voir 11.5.3.8.), la perméthrine en crème est le premier choix de traitement dans la **gale**. L'ivermectine en crème (*off-label*) ou par voie orale constituent des alternatives, de même que le benzoate de benzyle. L'arrivée d'une forme orale d'ivermectine peut constituer une alternative plus pratique à la crème, mais l'un comme l'autre sont des traitements coûteux et non remboursés. Pour plus d'informations sur les traitements locaux de la gale, voir Répertoire 15.1.6.

Source spécifique

1 EMA. Ivermectin. PRAC PSUR assessment report 14/04/2022

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.