FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2023

ACTUALITÉS

Symposium « Actualités pharmacothérapeutiques 2023 »

Campagne de vaccination automnale contre le COVID-19 : aspects pratiques et liens utiles

La campagne de vaccination automnale contre le COVID-19 va bientôt commencer. Quelques aspects pratiques et liens utiles sont présentés, autant pour les pharmaciens, médecins et maisons de repos.

Campagne « Psychotropes : quels risques pour vos patients ? Ensemble, favorisons un usage adapté »

La campagne vise à promouvoir un usage adéquat des médicaments psychotropes. Le portail web www.usagepsychotropes.be soutient médecins, pharmaciens et psychologues, en leur offrant des informations fiables sur les psychotropes.

FOCUS

Influenza : hiver 2023-2024

La vaccination contre la grippe est fortement recommandée chez les personnes à risque de complications. Dans une analyse récente, l'antiviral oséltamivir n'a pas été associé à une réduction du risque d'hospitalisation.

Le tirzépatide, un nouvel agent injectable dans le diabète de type 2

Le tirzépatide, un double analogue GIP/GLP-1 non encore commercialisé en Belgique (situation au 1/8/2023), a été comparé au placebo et à d'autres traitements injectables. Voici un aperçu des résultats dans le diabète de type 2.

Risques liés aux benzodiazépines et Z-drugs pendant la grossesse

La sécurité d'utilisation des benzodiazépines pendant la grossesse reste incertaine en raison des preuves limitées et parfois contradictoires dont on dispose. La majorité des études ne montrent pas de risque accru de malformations congénitales, mais une étude de cohorte récente contredit ce résultat. L'utilisation chronique jusqu'à l'accouchement peut provoquer des symptômes de sevrage, des problèmes respiratoires et des signes d'imprégnation (telle une hypotonie musculaire, *floppy infant syndrome*).

LU POUR VOUS

La vitamine D seule (sans calcium) réduit-elle le risque de fractures ?

Une étude annexe d'une large étude publiée dans le NEJM montre que l'administration de vitamine D seule (c.à.d. sans calcium) ne réduit pas le risque de fractures chez les adultes en bonne santé.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en oncologie

- fédratinib (Inrebic®▼)

- téclistamab (Tecvayli®▼)

Nouveaux dosages

- dolutégravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30)

Retours sur le marché

- dextrométhorphane sirop 6,65 mg/5 ml (Vicks Toux Sèche®)

Nouvelles indications

- empagliflozine (Jardiance®)
- risankizumab sol. perf. (Skyrizi®▼)
- sécukinumab (Cosentyx®)

Remboursements

- anifrolumab (Saphnelo®▼)
- vaccin conjugué contre les pneumocoques (20-valent, Apexxnar®▼)

Arrêts de commercialisation

- atomoxétine 18 mg (Strattera®)
- ibuprofène 200 mg en granules pour solution (Spidifen® gran. 200 mg)
- mésalazine 1,2 gr (Mezavant®)
- paracétamol rectal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg®)
- phosphate monosodium et phosphate disodium (Colowash®)

PHARMACOVIGILANCE

Clomifène : avertissement renforcé concernant les troubles visuels

Suite à une réévaluation européenne des effets indésirables visuels liés au clomifène, les avertissements du RCP et de la notice ont été renforcés.

Actualités

Symposium « Actualités pharmacothérapeutiques 2023 »

Les **derniers développements en pharmacothérapie** vous intéressent? Alors venez nous rejoindre pour notre nouveau symposium! Après une première édition réussie, nous voici de retour cette année avec de nouveaux sujets. Inscrivez-vous dès maintenant au **symposium du CBIP "Actualités pharmacothérapeutiques 2023"**. Au cours de ce symposium, vous découvrirez de manière interactive quelques thématiques importantes dans le domaine de la pharmacothérapie.

L'accréditation est en cours de demande pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Programme :

- Faut-il conseiller les **formes effervescentes**?
- **Etudes randomisées vs observationnelles**: points forts, points faibles
- Nouveautés dans le traitement médicamenteux de **l'insuffisance rénale chronique**
- Le rôle de **la glycoprotéine P (P-gp)** dans les interactions médicamenteuses

Infos pratiques :

Le symposium est **gratuit**, mais **l'inscription est obligatoire**. Les places sont limitées. Si vous avez un empêchement, veuillez nous en informer sans tarder, afin que nous puissions donner votre place à un autre professionnel de la santé. Vous pouvez vous inscrire ici.

Quand?

03/10/2023
13.30 - 16.30 heures
(pause-café incluse)

Où?

Avenue Galilée 5 - 1210 Bruxelles
ou suivez le symposium **à distance**
(vous recevrez le lien d'invitation peu avant le symposium)

Actualités

Campagne de vaccination automnale contre le COVID-19 : aspects pratiques et liens utiles

Vaccins COVID-19, automne-hiver 2023-2024

Pour l'automne-hiver 2023 - 2024, seul un **vaccin ARNm ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5 du virus SARS-CoV-2** est disponible : **Comirnaty Omicron XBB.1.5.®** (XBB.1.5.vaccin Pfizer):

- 3 µg/dose (enfants de 6 mois à 4 ans);
- 10 µg par dose (enfants de 5 à 11 ans);
- 30 µg par dose (enfants de 12 ans et plus, adolescents et adultes).

Le vaccin XBB.1.5.-Pfizer n'a pas fait l'objet d'essais cliniques. Il a été autorisé sur base des données (cliniques) recueillies avec les vaccins Pfizer monovalents et bivalents précédemment disponibles, et sur base d'une bonne réponse immunitaire in vitro contre le sous-variant Omicron XBB.1.5. et les souches apparentées. [Voir EMA-news 30/08/23 et EPAR Comirnaty].

Nous renvoyons au **Folia d'août 2023** pour les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé concernant la vaccination contre la COVID-19 automne/hiver 2023-2024 (groupes cibles, calendrier...) et pour une discussion des études observationnelles récentes sur l'efficacité et la sécurité de la vaccination pendant la période où le variant Omicron dominait déjà (données jusqu'à avril 2023 au plus tard).

Nouveautés et modifications, automne-hiver 2023-2024

- Contrairement aux vaccins COVID utilisés l'année précédente, les vaccins sont livrés sous forme «**ready to use** » (RTU) (sauf vaccin 3 µg/dose), ils ne doivent donc plus être dilués. Chaque vial est multidose et contient 6 doses.
- Le principal changement de cette campagne est le principe de '**single shot"**: le schéma consiste en une injection, qu'il y ait eu ou non une primo-vaccination contre la COVID-19 (RCP). On considère, en Europe, que la population a déjà été en contact soit avec le virus lui-même soit avec le vaccin via un schéma vaccinal complet ou non. Il n'y a donc plus de nécessité d'un schéma vaccinal complet. Une dose de vaccin est donc suffisante chez les personnes âgées de plus de 4 ans.
- Chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans uniquement, le schéma consiste en plusieurs doses s'il n'y a pas eu de primo-vaccination complète ou d'antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 (RCP).

Aspects pratiques pour le pharmacien

- En **Wallonie**, la campagne officielle (centre de vaccination, cabinet de médecine générale, pharmacie, antenne médicale) débute le 16 octobre jusqu'au 10 novembre. Le vaccin sera disponible dès le **18 septembre** via les **grossistes**.
- A **Bruxelles**, les vaccins seront disponibles en pharmacie avant le **15 septembre**. Cependant, il n'y aura plus de centre de vaccination à Bruxelles. Les commandes se font **uniquement par mail** (vacci-hub@ccc.brussels) minimum 7 jours avant la date de livraison souhaitée.
- En **Flandre**, les commandes de vaccins se font via Vaccinnet. À partir du 4 septembre 2023, les centres de soins résidentiels pourront commander des vaccins Covid. À partir du **11 septembre 2023**, tous les autres vaccinateurs pourront également commander des vaccins Covid.
- Les enfants (<12 ans) ne sont pas vaccinés par la pharmacien.
- La vaccination est gratuite pour tous les patients mais est rémunérée pour les pharmaciens (vaccination et préparation des vaccins).

Aspects pratiques maisons de repos et de soins

Pour rappel, le pharmacien ne peut pas vacciner en dehors de l'officine. La vaccination en maison de repos et de soins se fait donc par un médecin coordinateur, un autre médecin ou une infirmière. L'encodage de la vaccination se fait par le médecin vaccinateur ou coordinateur.

- En **Wallonie**, les livraisons se font par l'intermédiaire du pharmacien, via une ordonnance groupée. Le pharmacien peut délivrer

des seringues prêtes à l'emploi ou des vials selon la demande.
- A **Bruxelles**, la commande vaccins peut se faire :
  - Via les *pharmacies* : vials ou en seringues prêtes à l'emploi
  - Via *Movianto* : par boite de 10 vials
- En **Flandre**, les maisons de repos et de soins peuvent commander directement les vaccins via Vaccinnet.

Aspects pratiques médecins

- En **Wallonie**, les livraisons se font par l'intermédiaire du pharmacien, via une ordonnance groupée. Le pharmacien peut délivrer des seringues prêtes à l'emploi ou des vials selon la demande.
- A **Bruxelles**, la commande vaccins peut se faire :
  - Via les *pharmacies* : vials ou en seringues prêtes à l'emploi
  - Via *Movianto* : par boite de 10 vials
- En **Flandre**, les médecins peuvent commander directement les vaccins via Vaccinnet.

Liens utiles

- **Toolbox APB (Wallonie et Bruxelles)** : https://www.apb.be/fr/corp/sante-publique/Info-Corona/vaccination/Vaccins-et-vaccination-dans-la-pharmacie/Pages/default.aspx
- **Wallonie** :
  - Contact : vaccin.covid@aviq.be
  - Informations : https://covid.aviq.be/fr/vaccination-covid-19-informations-destination-des-professionnels
- **Bruxelles** :
  - VaccinNet : polmanst@ccc.brussels
  - Commandes : vacci-hub@ccc.brussels
  - Pharmacien expert support : nathalie.clement@pharmacy.brussels
  - Pharmaciens présidents : president@pharmacy.brussels et voorzitter@pharmacy.brussels
- **Flandre** :
  - https://www.laatjevaccineren.be/covid-19/info-voor-vaccinatoren-over-de-organisatie-van-de-covid-vaccinatie
- **Pour savoir dans quelle pharmacie les vaccins sont proposés :**
  - Pharmacie.be : https://www.pharmacie.be/PharmacySearch
  - Jemevaccine : https://www.jemevaccine.be/nos-centres-de-vaccination/
  - Pharmacy.brussels : https://pharmacy.brussels/fr/vacci-pharma/

Sources

- Webinaire Vaccination COVID en Officine du 07/09/23, Société Scientifiques des Pharmaciens Francophones (SSPF).
- Vaccins et vaccination dans la pharmacie, https://www.apb.be/fr/corp/sante-publique/Info-Corona/vaccination/Vaccins-et-vaccination-dans-la-pharmacie/Pages/default.aspx, consulté le 11/09/23.
- Info voor vaccinatoren over de organisatie van de COVID-vaccinatie, https://www.laatjevaccineren.be/covid-19/info-voor-vaccinatoren-over-de-organisatie-van-de-covid-vaccinatie, consulté le 11/09/23.

Actualités

Campagne « Psychotropes : quels risques pour vos patients ? Ensemble, favorisons un usage adapté »

Le 18 septembre 2023, le ministre de la Santé et le SPF Santé publique, en collaboration avec le groupe d'experts BelPEP (*Belgian Psychotropics Expert Platform*) et plusieurs organisations professionnelles de médecins généralistes, pharmaciens et psychologues, ont lancé la **campagne « Psychotropes : quels risques pour vos patients ? Ensemble, favorisons un usage adapté »**.

La consommation de psychotropes en Belgique (somnifères et calmants, antidépresseurs, antipsychotiques, psychostimulants) est inquiétante : selon le communiqué de presse de la campagne, 1 Belge sur 4 a pris au moins un psychotrope en 2022, soit 3 millions de patients. **L'objectif** de la campagne est de freiner la forte consommation de médicaments psychotropes et d'évoluer ensemble vers un usage plus adéquat de ce type de traitements.
La campagne vise à **soutenir les professionnels de la santé** en leur apportant des informations actualisées sur les psychotropes, fondées sur des données probantes, via **le portail www.usagepsychotropes.be**. **Spécialement conçu pour les médecins, pharmaciens et psychologues**, ce portail renvoie à des **ressources spécifiquement adaptées**, telles que des études, des formations en ligne et des outils pratiques.

Le CBIP soutient cette campagne. Voici un **aperçu de ce que nous avons publié ces cinq dernières années au sujet des médicaments psychotropes** :

E-learning

- Troubles du comportement liés à la démence (mars 2019) : ce module comprend un plan par étapes pour la prise en charge des troubles du comportement, ainsi qu'un schéma d'arrêt progressif pour les psychotropes, que vous pouvez télécharger pour les utiliser dans votre pratique.
- Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse – Folia Quiz été 2021
- Un e-learning sur l'arrêt progressif des benzodiazépines est en cours de préparation et devrait être disponible d'ici fin 2023.
- Un e-learning sur l'arrêt progressif des antidépresseurs est en cours de préparation et devrait être disponible d'ici juin 2024.

Répertoire Commenté des Médicaments > Système nerveux

- Chapitre 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques
- Chapitre 10.2. Antipsychotiques
- Chapitre 10.3. Antidépresseurs
- Chapitre 10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie

Formulaire de Soins aux Personnes Âgées > Système nerveux

- Chapitre Troubles du sommeil
- Chapitre Troubles anxieux généralisés
- Chapitre Troubles dépressifs
- Chapitre Démence

Folia

- 2023
  - Folia février 2023 : Lancement d'un programme de sevrage progressif des benzodiazépines et apparentés
  - Folia juillet 2023 : Opioïdes ainsi que benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi prégabaline et gabapentine : comment bien les utiliser ?
  - Folia septembre 2023 : Risques liés aux benzodiazépines et Z-drugs pendant la grossesse
  - Dans les Folia d'octobre 2023, un article sera consacré à l'utilisation *off-label* de la quétiapine, un antipsychotique, pour traiter l'insomnie : cette utilisation n'est pas fondée sur des données probantes. Compte tenu des données actuelles d'efficacité et de sécurité, une telle utilisation est déconseillée.
- 2022
  - Folia juin 2022 : Arrêt progressif des antidépresseurs : lignes directrices
  - Folia octobre 2022 : De plus en plus d'enfants exposés à la mélatonine
  - Folia décembre 2022 : Traitement antipsychotique à long terme chez les patients atteints de schizophrénie

  2021
  - Folia avril 2021 : La mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie ?

  - Folia avril 2021 : Le bon usage des somnifères : un problème persistant
  - Folia avril 2021 : Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse
  - Folia juin 2021 : Ajout d'un antipsychotique à un antidépresseur chez l'adulte dépressif : suspicion d'une augmentation du risque de mortalité
- 2020
  - Folia mai 2020 : Sevrage progressif des antipsychotiques en cas de démence
  - Folia octobre 2020 : Efficacité des antidépresseurs chez la personne âgée : synthèse méthodique et méta-analyse
- 2019
  - Folia janvier 2019 : Opioïde + benzodiazépine (ou Z-drug) : combinaison avec conséquences potentiellement graves
  - Folia juin 2019 : Insomnie chez l'adulte Une directive « evidence based » pour la première ligne
  - Folia septembre 2019: L'utilisation des ISRS chez les jeunes adultes: les NHG-standaarden « Dépression » et « Anxiété »
  - Folia octobre 2019 : La mirtazapine dans les troubles du sommeil : efficacité non démontrée
  - Folia décembre 2019 : Comportements anormaux pendant le sommeil (« complex sleep behaviours ») suite à la prise de Z-drugs : un effet indésirable rare mais aux conséquences potentiellement graves
- 2018
  - Folia juillet 2018 : Dépression chez l'adulte : une recommandation de bonne pratique médicale et une méta-analyse

Focus

Influenza : hiver 2023-2024

Les vaccins contre la grippe

- Quatre vaccins antigrippaux seront disponibles : α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra® et Influvac Tetra® (à partir de l'âge de 6 mois), et Efluelda® (indication limitée aux personnes de 60 ans et plus, et remboursement plus restrictif).
- **Comme chaque année,** le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** recommande fortement la **vaccination des groupes cibles prioritaires** (en particulier les personnes à risque de complications liées à la grippe). Ce qui est nouveau, c'est que le Conseil Supérieur de la Santé propose de vacciner les personnes âgées de 50 à 65 ans uniquement « sur une base individuelle ».
- Le CSS **ne marque pas de préférence** pour un vaccin antigrippal particulier.

Les antiviraux contre la grippe

L'**oséltamivir** n'a pas été associé à une réduction du risque d'hospitalisation, quel qu'en soit le motif, selon une synthèse méthodique et méta-analyse de RCT chez des patients ambulatoires atteints de grippe confirmée en laboratoire. Cette analyse renforce les résultats de la *Cochrane Review* de 2014.

Lors de la **saison grippale 2022-2023**, le pic de l'épidémie de grippe a été observé plus tôt que les années précédentes, autour de la période de fin d'année. Les enfants et les jeunes adultes ont été les plus touchés.[1]
Il reste essentiel d'appliquer en toutes circonstances et correctement les **mesures de précaution de base** : se laver régulièrement les mains au savon, observer une bonne hygiène en cas de toux et d'éternuement, et garder ses distances en cas de maladie.[2,3]

1. Les vaccins contre l'influenza

Les vaccins de la saison 2023-2024

- En Belgique, **quatre vaccins antigrippaux tétravalents** (c'est-à-dire contenant deux composantes de l'influenza A et deux composantes de l'influenza B) seront disponibles :
  - les vaccins « à dose standard » : **α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra® et Influvac Tetra®** (contenant 15 µg d'antigène par souche grippale). Ces vaccins peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois, selon le RCP. Les groupes éligibles au remboursement ne changent pas par rapport à l'année dernière (communication avec l'INAMI) : il s'agit notamment des personnes à haut risque de complications pour lesquelles le CSS recommande fortement la vaccination (voir ci-dessous), et des personnes âgées de 50 à 65 ans en bonne santé pour lesquelles le CSS recommande la vaccination sur une base individuelle (voir ci-dessous).
  - le vaccin « à haute dose » : **Efluelda®** (contenant 60 µg d'antigène par souche grippale). Dans le RCP, l'indication de ce vaccin est limitée aux personnes de 60 ans et plus. Les conditions de remboursement de l'INAMI ne changent pas par rapport à l'année dernière (communication avec l'INAMI) : le vaccin Efluelda® n'est remboursé que lorsqu'il est prescrit par un médecin et utilisé chez des personnes ≥ 65 ans séjournant en institution. Efluelda® coûte plus cher (au patient et à la société) que les vaccins à dose standard. Il n'y a pas de preuves de la supériorité d'Efluelda® dans la prévention de complications, par rapport aux vaccins à dose standard : voir Folia de mars 2022 et Folia d'août 2022.
- La **composition** des vaccins antigrippaux est toujours basée sur les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)[4]. Voici leur composition pour la saison 2023-2024.
- Comme pour la dernière saison grippale, les pharmaciens sont autorisés à prescrire un vaccin antigrippal lors de la saison 2023-2024.
- Les vaccins antigrippaux 2023-2024 seront répertoriés sur notre site Web en septembre. Pour le positionnement des vaccins antigrippaux et plus de détails sur leur administration et leur posologie, nous renvoyons au **Répertoire (chapitre 12.1.1.5.)**.

Avis du Conseil Supérieur de la Santé pour la saison grippale 2023-2024

- Le Conseil Supérieur de la Santé (avis CSS 9767)[2] recommande, comme chaque année, de commencer la vaccination contre la grippe **à partir de la mi-octobre**. Le CSS précise que chez les personnes éligibles aux deux vaccins, la vaccination contre la grippe et la vaccination contre la COVID-19 sont de préférence proposées ensemble (en deux sites d'injection distincts) pour des raisons opérationnelles [voir aussi l'article « COVID-19 : hiver 2023-2024 » dans les Folia d'août 2023].
- Comme chaque année, le CSS recommande fortement la vaccination des **groupes cibles prioritaires, en particulier des personnes à risque de complications liées à la grippe** : voir **+ Plus d'infos**.
- **Ce qui est nouveau dans l'avis actuel**, c'est que le CSS y recommande de **ne vacciner les personnes âgées de 50 à 65 ans, en dehors des groupes cibles susmentionnés, que « sur une base individuelle »**. Les personnes âgées de 50 à 65 ans (en particulier

si elles fument, consomment de l'alcool de manière excessive et/ou sont obèses (IMC > 30)) constituaient auparavant un groupe cible - bien que moins prioritaire - pour la vaccination systématique. Le CSS demande de prendre en compte, chez les personnes de 50 à 65 ans, des facteurs tels que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et/ou la surcharge pondérale (IMC ≥25), pour décider, sur une base individuelle, si un vaccin est nécessaire. Le CSS fait référence à quelques études montrant que les personnes qui consomment de l'alcool de manière excessive, qui fument ou qui sont obèses (IMC ≥ 30) ont un risque plus élevé de développer la grippe (et de présenter des complications liées à la grippe).
Le CSS **ne recommande pas la vaccination systématique des adultes en bonne santé âgés de 18 à 65 ans** (en raison de l'absence de bénéfice en termes d'hospitalisation par exemple), en s'appuyant sur le guide de pratique clinique du WOREL sur la prévention de l'influenza en médecine générale (2018). Les personnes en bonne santé âgées de moins de 65 ans présentent un risque plus faible de complications liées à la grippe que les personnes âgées de plus de 65 ans (CDC).

- **Le CSS ne marque pas de préférence pour un vaccin antigrippal particulier.**

Note

- En termes d'efficacité et de coût, il reste important de vacciner en particulier les personnes à haut risque.**Les vaccins antigrippaux figurent, pour la deuxième année consécutive, dans le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'INAMI en 2021** (16e place, avec ± 2 millions de patients et une dépense nette pour l'INAMI d'environ 26,2 millions d'euros) [voir le site web de l'INAMI]. Dans le TOP 25, c'est le médicament qui a été prescrit au plus grand nombre de patients.

2. Les antiviraux contre la grippe

- Dans une récente synthèse méthodique et méta-analyse de RCT chez des**patients ambulatoires (≥12 ans) atteints de grippe confirmée en laboratoire, l'oséltamivir** (Tamiflu®) n'a pas été associé à une réduction du risque d'hospitalisation, quel qu'en soit le motif [RR=0,77 ; IC à 95% de 0,47 à 1,27], même chez les patients à haut risque [JAMA Internal Medicine, en ligne le 12/06/23 [5]]. Cette étude rejoint la *Cochrane Review* de 2014 qui n'avait trouvé aucun effet de l'oséltamivir sur le risque d'hospitalisation, de complications telles que bronchite, otite ou pneumonie, et de décès [voir Folia de juillet 2014]. L'oséltamivir a augmenté le risque de nausées [RR=1,43 ; IC à 95% de 1,13 à 1,82] et de vomissements [RR=1,83 ; IC à 95% de 1,28 à 2,63]. Dans cette analyse, l'incidence des effets indésirables neuropsychiatriques n'avait pas augmenté de manière statistiquement significative chez les patients sous oséltamivir. Des effets neuropsychiatriques (tels que convulsions, confusion, agitation, hallucination) ont été rapportés post-commercialisation, en particulier chez les enfants et les jeunes ; la relation causale n'est pas claire.
- Nous n'avons pas trouvé de nouvelles études sur le **baloxavir** dans nos sources.
- Dans la **rubrique « Positionnement » du Répertoire (chapitre 11.4.2.)**, le CBIP maintient sa conclusion, à savoir que les **antiviraux** « ont une place très limitée dans la prise en charge de la grippe et ne remplacent en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à risque. »

Sources

1 Sciensano: Influenza > Chiffres (dernière consultation le 28/06/23). Voir aussiNieuwsflash infectieziekten (Departement Zorg, Vlaanderen)> februari 2023

2 Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Vaccination contre la grippe saisonnière : saison hivernale 2023 - 2024CSS, Avis 9767 (21/06/23).

3 Campagnes soutenues, entre autres, par le SPF Santé publique :https://www.health.belgium.be/fr/sante/prenez-soin-de-vous/influences-de-lenvironnement/hygiene-des-mains et https://www.vousetesendebonnesmains.be/fr

4 EMA. EU recommendations for 2023-2024 seasonal flu vaccine composition.News de 03/04/23

5 Hanula R, Bortolussi-Courval É, Mendel A, Ward BJ, Lee TC, McDonald EG. Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. Published online June 12, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0699.

Noms de spécialités

- Vaccins contre l'influenza: Répertoire
- Baloxavir : Xofluza® (Répertoire)
- Oséltamivir : Tamiflu® (Répertoire)

Focus

Le tirzépatide, un nouvel agent injectable dans le diabète de type 2

Le tirzépatide, non encore commercialisé en Belgique (situation au 1/8/2023), appartient à une nouvelle classe thérapeutique (double analogue GIP/GLP-1) pour le traitement du diabète de type 2. Il a montré une efficacité supérieure (et cliniquement pertinente) sur le contrôle glycémique, tant en comparaison au placebo qu'à l'insuline (réduction en HbA1c de ≥ 1,5% et de 1% supplémentaires, respectivement). C'est également le cas pour le poids (perte supplémentaire de 2 à 5 kilos en comparaison au sémaglutide, de 7 à 10 kg en comparaison au placebo et de 9 à 15 kg en comparaison à l'insuline). Sur le plan de la sécurité, le tirzépatide semble donner lieu principalement à une mauvaise tolérance gastrointestinale (comme pour les analogues du GLP-1), ainsi qu'à des réactions locales.
Ces données sont prometteuses, mais il reste des incertitudes. Il manque encore des données concernant le bénéfice éventuel du tirzépatide sur les complications micro- et macrovasculaires du diabète, dans des contextes cliniques correspondant à la réalité du terrain. Le profil de sécurité à long terme du tirzépatide est encore inconnu.
L'effet du tirzépatide sur le poids fait l'objet d'une évaluation en dehors du diabète de type 2, chez des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités. Nous reviendrons prochainement sur ces données.

Le tirzépatide est un nouveau médicament injectable,autorisé par l'Agence Européenne du Médicament, dans le cadre du traitement du diabète de type 2. Il fait partie d'une nouvelle classe thérapeutique, agissant à la fois sur les récepteurs du GLP-1 et ceux du GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*). La double action exercée par cette nouvelle classe thérapeutique permet d'espérer un meilleur contrôle glycémique tout en minimisant le risque d'hypoglycémies[1].

Le tirzépatide a été évalué dans diverses études cliniques publiées récemment (programme SURPASS), uniquement en comparaison au placebo ou au sémaglutide injectable et à l'insuline. L'objectif de cet article est de donner un aperçu de ces résultats.

Comparaison au placebo

- Le tirzépatide (5 mg, 10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé au placebo chez 478 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec une adaptation du mode de vie seul (étude SURPASS-1)[2].
- Le tirzépatide (10 mg et 15 mg/semaine) a également été comparé au placebo chez 475 patients recevant déjà de l'insuline glargine, avec ou sans metformine (étude SURPASS-5)[3].
- Les 2 études ont été menées en double aveugle et ont duré 40 semaines. Le critère d'évaluation primaire est la différence en HbA1c entre l'inclusion et la fin des 40 semaines de suivi.
- En comparaison aux patients inclus dans l'étude SURPASS-1, les patients inclus dans l'étude SURPASS-5 sont plus âgés (61 ans au lieu de 54 ans en moyenne), ont un diabète évoluant depuis plus longtemps (13 au lieu de 5 ans), un contrôle glycémique moins bon au moment de l'inclusion (HbA1c à 8,3% au lieu de 7,9%) et un IMC plus élevé (33,4 au lieu de 31).

En monothérapie, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 2% supplémentaires avec le tirzépatide par rapport au placebo

Dans l'étude SURPASS-1[2], la différence en HbA1c par rapport au placebo est de l'ordre de 2%, tant avec les doses de 5 mg, 10 mg que 15 mg par semaine . Les patients qui ont reçu le placebo n'ont pas vu leur HbA1c diminuer sur la durée de l'étude.
Pour être inclus dans l'étude, les patients ne devaient jamais avoir reçu de traitement injectable. Par contre, au moment de leur inclusion, les patients avaient un diabète de type 2 évoluant en moyenne depuis 5 ans et environ la moitié avaient déjà pris précédemment un traitement antidiabétique oral, mais l'avaient stoppé depuis au moins 3 mois.

En traitement add-on de l'insuline glargine (+/- metformine) devenue insuffisante, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 1,5% supplémentaires avec le tirzépatide par rapport au placebo

Dans l'étude SURPASS-5[3], les patients sont déjà sous insuline glargine et environ 80% d'entre eux reçoivent de la metformine. La différence en HbA1c par rapport au placebo est également en faveur du tirzépatide et de l'ordre de 1,5% supplémentaires, tant avec les doses de 10 mg que 15 mg par semaine. Le protocole de l'étude prévoyait une adaptation de la dose d'insuline glargine en fonction de la glycémie à jeun moyenne mesurée lors des contrôles périodiques (*treat-to-target algorithm*). Entre l'inclusion et la 40 ème semaine, la dose d'insuline glargine administrée a été réduite de - 34% à - 52% dans le groupe tirzépatide en comparaison au groupe placebo. La plus grande réduction concerne la dose de tirzépatide la plus élevée (15 mg/semaine) chez les patients avec un moins bon contrôle glycémique à l'inclusion (HbA1c >8%).

Comparaison au sémaglutide injectable

En traitement add-on de la metformine devenue insuffisante, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 0,1 à 0,4 % supplémentaires avec le tirzépatide par rapport au sémaglutide

Dans l'étude SURPASS-2[4], le tirzépatide (5 mg, 10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé au sémaglutide injectable (1 mg/semaine) chez 1 878 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec de la metformine à la dose de 1 500 mg/j au moins. La durée de l'étude est de 40 semaines et les patients inclus ont en moyenne 56 ans, un diabète évoluant depuis plus de 8 ans, un IMC de 34,2 et une HbA1c de 8,3% au moment de l'inclusion. L'étude a été menée en *open-label* sans explication à ce propos dans la publication. Après 40 semaines, la diminution de l'HbA1c est plus importante chez les patients qui ont reçu le tirzépatide, comparativement au sémaglutide (différence de l'ordre de 0,1 à 0,4%, selon la dose de tirzépatide administrée).

Comparaison à l'insuline

- Dans l'étude SURPASS-3[5], le tirzépatide (10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé à l'insuline dégludec chez 1 444 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous un traitement avec de la metformine (avec ou sans gliflozines) depuis au moins 3 mois.
- Dans l'étude SURPASS-4[6], le tirzépatide (10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé à l'insuline glargine chez 2 002 patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé, insuffisamment contrôlés sous un traitement oral (constitué de metformine et/ou sulfamidé hypoglycémiant et/ou gliflozine) administré depuis au moins 3 mois.
- Les 2 études ont un design de non-infériorité, sont menées en *open-label* et ont duré 52 semaines. Le critère d'évaluation primaire est la différence en HbA1c entre l'inclusion et la fin des 52 semaines de suivi.

En traitement add-on de la metformine (+/- gliflozine) devenue insuffisante, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 0,9 à 1 % supplémentaires avec le tirzépatide par rapport à l'insuline dégludec

Dans l'étude SURPASS-3[5], la différence en HbA1c par rapport à l'insuline dégludec est de l'ordre de 0,9 à 1% en faveur du tirzépatide, selon que la dose hebdomadaire administrée était de 10 ou de 15 mg.

Chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en traitement add-on d'un traitement oral, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 1 % supplémentaires avec le tirzépatide par rapport à l'insuline glargine

Dans l'étude SURPASS-4[6], la différence en HbA1c par rapport à l'insuline glargine est également en faveur du tirzépatide et de l'ordre de 1 à 1,1% selon que la dose administrée était de 10 ou de 15 mg hebdomadaire.

Impact sur le poids

Les analogues du GLP-1, à des doses supérieures à celles utilisées dans le diabète de type 2, ont démontré un impact bénéfique sur le poids chez des patients obèses qu'ils soient diabétiques ou non. Dans ce contexte, il est intéressant de se pencher sur les résultats, dans le programme SURPASS, de l'effet du tirzépatide sur le poids (critère secondaire dans ces études). À noter que les patients diabétiques inclus dans ce programme SURPASS ont un IMC moyen >30. On constate, de manière systématique, un bénéfice substantiel du tirzépatide sur le poids, avec des différences estimées qui sont de l'ordre de 2 à 5 kilos supplémentaires par rapport au sémaglutide (à la dose de 1 mg/semaine, inférieure à celle prévue pour le traitement de l'obésité), de 7 à 10 kilos supplémentaires par rapport au placebo et de 9 à 15 kilos supplémentaires par rapport à l'insuline glargine ou dégludec. Un programme parallèle d'études évaluant le tirzépatide chez des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités et non forcément diabétiques est actuellement en cours (programme SURMOUNT[7]).

Sécurité

- **En comparaison au placebo** [2, 3], les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre gastro-intestinal. Le nombre d'effets indésirables graves observés ne variait pas d'un groupe à l'autre, mais certains risques déjà identifiés avec les analogues du GLP-1 (pancréatite et rétinopathie, principalement) ont été systématiquement exclus du programme.* Par contre, on a constaté plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables (le plus souvent d'ordre gastro-intestinal également) dans les groupes tirzépatide, d'autant plus que la dose administrée est élevée. On constate plus de réactions au site d'injection sous tirzépatide (de 2 à 7% des patients, selon les doses et le protocole). Les hypoglycémies sévères (c.-à-d. nécessitant l'intervention d'un tiers pour administrer le traitement) ont été absentes (SURPASS-1) ou rares (SURPASS-5). Par contre, on constate plus d'hypoglycémies (<70mg/dl) sous tirzépatide que sous placebo chez les patients qui ne prennent pas d'autres médicaments (SURPASS-1), mais elles sont globalement peu fréquentes (de l'ordre de 6 à 7%).
- **En comparaison au sémaglutide**[4], on constate plus d'effets indésirables graves sous tirzépatide. Ces effets indésirables graves se répartissaient dans plusieurs catégories (cardiovasculaire, pulmonaire, digestive et rénale), si bien qu'il est difficile de dégager une tendance. On constate également plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables, mais la nature des effets indésirables responsables de ces arrêts de traitement n'est pas claire. Les effets indésirables d'ordre gastro-intestinal surviennent de façon similaire entre les groupes. Le tirzépatide semble néanmoins donner plus de réactions au site d'injection que le sémaglutide (de 10 à 20 fois plus, selon la dose de tirzépatide). Les hypoglycémies sévères sont rares dans les 2 groupes.

- **En comparaison à l'insuline**[5,6], on ne constate pas de différence en termes d'effets indésirables graves ni de réactions au site d'injection. Il y a eu plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables, principalement d'ordre gastro-intestinal, sous tirzépatide (entre 2 et 10 fois plus selon la dose et le protocole). Il y a eu plus d'hypoglycémies sous insuline.
- Concernant le **risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE)**, on n'a pas constaté de différence entre les groupes sous tirzépatide et sous insuline glargine, dans l'étude ayant spécifiquement inclus des patients à haut risque cardiovasculaire (SURPASS-4[6]). Les MACE sont également rapportés dans l'étude comparant le tirzépatide à l'insuline dégludec (SURPASS-3[5]), et dans l'étude comparant l'association tirzépatide/insuline glargine au placebo/insuline glargine (SURPASS-5[3]). On ne constate pas non plus de différence entre les groupes dans ces deux études.
- **En conclusion**, on constate surtout une mauvaise tolérance (principalement gastro-intestinale) au traitement avec le tirzépatide, comme c'est également déjà le cas avec les analogues du GLP-1. Ces effets indésirables d'ordre gastrointestinal ont tendance à s'atténuer avec le temps, mais sont responsable de nombreux arrêts de traitement. Dans la comparaison au sémaglutide, le tirzépatide donne lieu à plus d'arrêts de traitement également, même si les effets indésirables d'ordre gastro-intestinal ne sont pas différents entre les groupes. Mis à part en comparaison à l'insuline, les réactions au site d'injection sont plus fréquentes sous tirzépatide.
- * L'évaluation de certains risques attribués aux analogues du GLP-1 (pancréatites, rétinopathies diabétiques) a été mise de côté puisque les patients les plus à risque pour ces pathologies ont été écartés de ces études.

Commentaires du CBIP

- Le tirzépatide montre, dans ce programme d'études SURPASS, un bénéfice supplémentaire sur le contrôle glycémique en comparaison à d'autres traitements injectables, tout en apportant un bénéfice sur le poids (particulièrement en comparaison aux insulines connues pour leur effet négatif sur le poids) et sans augmenter le risque d'hypoglycémies sévères.
- Les différences en termes de HbA1c sont marquées, en particulier dans l'étude où le tirzépatide est comparé au placebo chez des patients sans autre traitement médicamenteux (étude SURPASS-1 ; différence en HbA1c de l'ordre de 2%). Le protocole de cette étude SURPASS-1[2], décrit une sélection de patients qui n'ont pas pris de médicaments depuis au moins 3 mois. On constate néanmoins que leur diabète de type 2 évolue en moyenne depuis 5 ans et que plus de la moitié d'entre eux prenaient auparavant un traitement médicamenteux. Les raisons pour ces arrêts de traitement avant l'inclusion ne sont pas décrites. Ceci ne correspond pas à la pratique courante.
- Les paramètres mesurés dans ces études sont des marqueurs intermédiaires de la maladie diabétique : le contrôle glycémique (mesure de l'HbA1c) en tant que critère d'évaluation primaire et d'autres paramètres, en particulier l'évolution du poids, en tant que critères secondaires. Il faudra attendre 2024 pour évaluer les effets du tirzépatide sur les événements cardiovasculaires, plus pertinents sur le plan clinique (étude de sécurité cardiovasculaire SURPASS-CVOT).
- Les motivations qui justifient le design *open label* des études de comparaison au sémaglutide et à l'insuline ne sont pas mentionnées. C'est particulièrement difficile à comprendre s'agissant du sémaglutide dont la fréquence d'injection est également de 1x/semaine. Les études de comparaison à l'insuline sont en outre des études de non-infériorité.
- La sécurité d'emploi mérite d'être encore investiguée, s'agissant d'une molécule avec un mode d'action innovant (double action GIP/GLP-1). Dans la comparaison au sémaglutide[4], on a constaté plus d'effets indésirables graves chez les patients sous tirzépatide, dont des événements cardiovasculaires (IM et AVC), des cholécystites et des néphrolithiases. On n'a pas montré d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans les études de comparaison à l'insuline, dont l'étude SURPASS-4 menée chez des patients avec antécédents cardiovasculaires. Certaines publications mentionnent un effet mixte sur l'athérogenèse du GIP[8]. L'étude SURPASS-CVOT en cours permettra d'éclaircir le point de la sécurité cardiovasculaire.
- Le bénéfice du tirzépatide sur le poids est supérieur à celui du sémaglutide injectable, qui a déjà fait la preuve d'un bénéfice et est autorisé par l'EMA dans l'obésité, même en dehors du diabète de type 2 (voir Folia de avril 2023). Le tirzépatide est actuellement également en cours d'évaluation dans l'obésité (programme d'études SURMOUNT). Nous reviendrons sur ce programme dans un de nos prochains Folia.

Sources

1 Jwatch 23895 : Tirzepatide, a Potential New Agent for Type 2 Diabetes.

2 Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.

3 Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.

4 Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al ; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.

5 Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in

patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.

6 Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

7 le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. Obesity (Silver Spring). 2023 Jan;31(1):96-110. doi: 10.1002/oby.23612.

8 Gandhi GY. In type 2 diabetes, tirzepatide reduced HbA1c vs. semaglutide. Ann Intern Med. 2021 Nov;174(11):JC127. doi: 10.7326/ACPJ202111160-127.

Focus

Risques liés aux benzodiazépines et Z-drugs pendant la grossesse

La sécurité d'utilisation des benzodiazépines pendant la grossesse reste incertaine en raison des preuves limitées et parfois contradictoires dont on dispose.
Des études observationnelles suggèrent une association entre l'exposition à des benzodiazépines et le risque d'*accouchement prématuré et d'avortement spontané*. Il reste toutefois difficile de tirer des conclusions de ce type d'études en raison de limites méthodologiques.
La majorité des études ne montrent pas de risque accru *de malformations congénitales*. Toutefois, une récente étude de cohorte, menée à l'échelle de la population en Corée du Sud, suggère un risque légèrement accru.
La sécurité d'utilisation des Z-drugs pendant la grossesse reste également incertaine, les études scientifiques livrant des résultats contradictoires.
En cas d'utilisation prolongée de ces médicaments jusqu'à l'accouchement, il faut être attentif aux symptômes de sevrage, aux problèmes respiratoires et aux signes d'imprégnation (*floppy infant syndrome*) qui peuvent survenir chez le nouveau-né.
Étant donné l'impossibilité d'étudier cette question dans le cadre d'études randomisées, les seules données dont nous disposons sont celles qui proviennent d'études observationnelles. Par conséquent, toute utilisation de benzodiazépines ou de Z-drugs pendant la grossesse doit reposer sur une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque.
Par précaution, il est conseillé d'utiliser la dose minimale efficace pour la durée de traitement la plus courte possible.

Introduction

Pendant la grossesse, les troubles de l'anxiété, du sommeil et de l'humeur sont fréquents. Les mêmes conseils non médicamenteux que ceux en vigueur en dehors de la grossesse doivent être suivis (Voir Répertoire 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques)[1].
Un stress psychologique ou un trouble anxieux non traité pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes chez la mère et l'enfant[2]. Lorsqu'un traitement médicamenteux est considéré comme nécessaire dans la prise en charge des troubles anxieux, les guidelines privilégient de plus en plus les antidépresseurs. Les benzodiazépines ne sont donc pas privilégiées (Voir Répertoire 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques).

La prévalence mondiale de la consommation de benzodiazépines pendant la grossesse est estimée à environ 2%. Selon une synthèse méthodique de 2020, la prévalence de la consommation de benzodiazépines dans nos régions (Europe du Nord-Ouest) était d'environ 1,2%[4]. Ce pourcentage n'étant pas négligeable, nous pensons qu'il est important d'aborder la sécurité de cette utilisation.
Suite à la publication récente d'une étude de cohorte réalisée en Corée du Sud[3], nous avons nuancé la rubrique « Grossesse et allaitement » de notre Répertoire et décidé de rédiger cet article de synthèse.
Pour l'analyse des données, nous avons utilisé nos sources de référence pour la grossesse, à savoir le Lareb, le Crat et le Briggs (Voir Intro. La Rubrique « Grossesse et allaitement »). Nous avons également consulté un rapport récent du NICE pour obtenir des données supplémentaires sur les risques liés à l'utilisation des benzodiazépines pendant la grossesse.[5-8]

Avis concernant l'utilisation de benzodiazépines et de Z-drugs pendant la grossesse

Benzodiazépines

Selon le Briggs, il est préférable d'éviter l'utilisation de benzodiazépines pendant la grossesse : leur utilisation pendant le premier trimestre pourrait être associée à un risque accru de malformations congénitales, et leur utilisation pendant le troisième trimestre peut exposer le nouveau-né à des symptômes de sevrage.

Contrairement au Briggs, le Lareb et le Crat ne mettent pas explicitement en garde contre l'utilisation des benzodiazépines pendant la grossesse, mais donnent plutôt des conseils de sécurité. Ces conseils de sécurité consistent à souligner que l'utilisation de ce médicament ne doit se faire qu'en cas d'absolue nécessité, à faible dose et pour la durée la plus courte possible. Ces deux sources privilégient les molécules à courte demi-vie d'élimination (voir le tableau 10a du chapitre 10.1.1 Benzodiazépines) (+Plus d'infos)[5-7].
Lorsqu'une femme est déjà sous traitement chronique par benzodiazépine au moment de commencer sa grossesse, il faut tenter un sevrage progressif, en étant vigilant aux symptômes de sevrage. Si l'on souhaite interrompre un traitement prolongé, la posologie sera diminuée très progressivement, par exemple à raison de 10 à 20% par semaine ou par quinzaine (voir Répertoire 10.11. Benzodiazépines)[5,6].

Z-drugs

Le Lareb, le Crat et le Briggs conseillent de n'utiliser les Z-drugs pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. Concernant les Z-drugs, le Briggs mentionne quelques études qui montrent un risque accru d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance et de césarienne en cas d'exposition pendant la grossesse. Les études mentionnées dans le Briggs ne montrent pas de risque accru de malformations congénitales. Le traitement par Z-drugs doit se faire à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible[5-7].

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments psychoactifs

Un facteur qui complique la recherche est que les benzodiazépines et les Z-drugs sont souvent utilisées en même temps que d'autres médicaments, en particulier des médicaments psychoactifs tels que les antidépresseurs. Il est important que l'effet de cette prise concomitante avec d'autres médicaments soit également évalué.
Bien que cet aspect ne soit pas développé dans le présent article, il est important de le prendre en considération.

Limites des études évaluant la consommation de médicaments pendant la grossesse

Les études sur la tératogénicité des benzodiazépines et des Z-drugs présentent souvent des limites méthodologiques, notamment des populations d'étude restreintes, des biais de déclaration et de sélection, et des données manquantes, notamment en ce qui concerne la posologie et l'indication. De plus, les résultats n'ont souvent pas été corrigés pour tenir compte de l'effet de certains facteurs de confusion importants tels que comorbidités psychiatriques et comédications ou consommation de substances.

Risque de malformations congénitales

Benzodiazépines

Dans une méta-analyse d'études observationnelles, l'exposition à des benzodiazépines au cours du **premier trimestre** de grossesse n'a pas été associée à un risque accru de malformations congénitales. Les études incluses dans cette méta-analyse présentent toutefois des limites méthodologiques, notamment des données manquantes concernant l'indication, la posologie et la durée de traitement, et l'absence de contrôle des facteurs de confusion, ce qui peut influencer la fiabilité des résultats[5,9].

Contrairement à cette méta-analyse, une récente étude de cohorte menée à l'échelle de la population en Corée du Sud, portant sur près de 3,1 millions de grossesses, montre une association entre l'exposition à des benzodiazépines au cours du **premier trimestre** de grossesse et un risque légèrement accru de malformations congénitales (risque relatif de 1,09 ; IC à 95% 1,05 à 1,13) et de malformations cardiaques (risque relatif de 1,15 ; IC à 95% 1,10 à 1,21)[3].
Dans une analyse en sous-groupes, l'augmentation du risque n'était statistiquement significative que dans le sous-groupe ayant reçu une **dose quotidienne plus élevée** de benzodiazépine (plus de 2,5 mg d'équivalents de lorazépam par jour). Le risque était similaire pour les benzodiazépines à courte durée d'action et à longue durée d'action.
Notons qu'il s'agit d'une étude basée sur des prescriptions médicales : rien ne garantit que les médicaments prescrits ont effectivement été consommés.

Z-drugs

Une méta-analyse récente de cinq études de cohorte n'a pas trouvé d'association statistiquement significative entre l'exposition aux Z-drugs au cours du premier trimestre et le risque de malformations congénitales. Les études présentaient toutefois des limites méthodologiques, telles que des données incomplètes et l'absence de contrôle des facteurs de confusion[4,10].

Risque de fausse couche

Dans le rapport du NICE, les chercheurs ont évalué les complications obstétricales et néonatales associées à l'exposition aux **benzodiazépines** pendant la grossesse. La méta-analyse de trois études a trouvé des preuves limitées d'un risque accru de césarienne et de fausse couche[8].

Dans une récente étude cas-témoins sur échantillon menée au Canada, l'exposition prénatale à des **benzodiazépines** de courte ou longue durée d'action a été associée à un risque accru (rapport de cotes ajusté de 1,85 ; IC à 95% 1,61 à 2) d'avortement spontané[11](voir +Plus d'infos).

Risque d'accouchement prématuré

Benzodiazépines

Les études abordées ci-dessous ont été trouvées par l'intermédiaire du Lareb.
Dans quelques études, l'exposition à des benzodiazépines au cours du **premier et deuxième trimestre** est associée à un risque d'accouchement prématuré[5,12,13].
Une étude cas-témoins réalisée en 2018 au Japon, portant sur un total de 42 058 naissances, montrait que la prise de benzodiazépines était associée à un doublement du risque d'accouchement prématuré, mais pas à un faible poids de naissance. La principale limite de cette étude est l'absence d'ajustement sur plusieurs facteurs de confusion importants. Par exemple, la consommation d'alcool ou de nicotine n'était pas documentée. De plus, l'étude ne mentionne pas l'indication (ou la pathologie sous-jacente) dans laquelle les benzodiazépines étaient prescrites[5,12].

Dans une étude de cohorte américaine portant sur 2 793 femmes enceintes, l'exposition aux benzodiazépines pendant la grossesse a été associée à un risque accru d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance, de faible score d'Apgar, d'admission en néonatologie intensive et de syndrome de détresse respiratoire. Certaines limites méthodologiques de cette étude méritent toutefois d'être soulignées. Notons d'abord le manque ou l'absence d'informations concernant les indications dans lesquelles les benzodiazépines étaient utilisées, d'où l'impossibilité de corriger l'effet de facteurs de confusion dus à la pathologie sous-jacente. De plus, le risque de biais de déclaration était élevé. Remarquons aussi que l'étude portait sur une population de petite taille, ce qui rend les résultats difficilement généralisables. Enfin, la correction des facteurs de confusion était incomplète (par exemple, aucun ajustement sur la consommation d'alcool et de drogues, ni sur les comorbidités)[5,13] .

Dans une étude de cohorte menée à l'échelle de la population à Taïwan en 2023, l'utilisation de benzodiazépines et de Z-drugs au cours des 20 premières semaines de la grossesse n'a pas été associée à un risque de mortinaissance, mais pourrait être associée à un risque de naissance prématurée et de faible poids de naissance[14].

Z-drugs

Dans une méta-analyse récente de cinq études de cohorte portant sur un total d'environ 1,6 million de femmes dont 1 765 femmes exposées aux Z-drugs, l'exposition aux Z-drugs pendant la grossesse a été associée à un risque accru d'accouchement prématuré[5,10]. Le rapport de cotes ajusté était de 1,49 (IC à 95% 1,19 à 1,86).
Les études incluses dans cette méta-analyse présentent d'importantes limites méthodologiques. Parmi ces limites, citons les informations manquantes ou incomplètes sur l'indication, un risque élevé de biais de déclaration, des petits effectifs et dans certaines études, un ajustement incomplet sur les facteurs de confusion, notamment la consommation d'alcool, la consommation de drogues, la prise concomitante de médicaments et les comorbidités. La plupart des études, à l'exception d'une seule, ont toutefois ajusté l'analyse sur le comportement tabagique.

Risque périnatal

Si les benzodiazépines ou les Z-drugs sont utilisées jusqu'à la fin de la grossesse, des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né. Ces symptômes comprennent l'hypotonie (baisse du tonus musculaire), l'hyporéflexie (diminution des réflexes), l'hypothermie (température corporelle basse) et des troubles de la succion (voir la rubrique « Grossesse et allaitement » au chapitre 10.1.1. Benzodiazépines et la rubrique «Grossesse et allaitement » au chapitre 10.1.2. Médicaments apparantés aux benzodiazépines (Z-drugs)).

En outre, l'utilisation de fortes doses de benzodiazépines ou de Z-drugs juste avant l'accouchement peut entraîner une dépression respiratoire (insuffisance respiratoire) et un syndrome d'imprégnation chez le nouveau-né (*floppy infant syndrome)*. Ce syndrome se caractérise par une hypotonie, une léthargie (fatigue extrême), une régulation thermique perturbée et des troubles de la succionn[5,6].

Risque de troubles du développement

Selon le Lareb et le Crat, les effets à long terme d'une exposition aux benzodiazépines pendant la grossesse sont encore peu documentés, mais un risque accru de troubles du développement neurologique et/ou de retard mental chez l'enfant ne peut être exclu. Cette question devrait faire l'objet d'études plus approfondies[5,6].

Conclusions

- Étant donné l'impossibilité d'étudier la sécurité d'emploi des benzodiazépines et des Z-drugs pendant la grossesse dans le cadre d'études randomisées, nous pouvons seulement nous appuyer sur des données observationnelles. En raison de la faible qualité de ces données observationnelles et des informations parfois contradictoires, il n'est pas possible se prononcer clairement sur la **sécurité d'utilisation des benzodiazépines** pendant la grossesse. Si une benzodiazépine est indispensable chez la femme

enceinte, on utilisera par précaution la dose minimale efficace pour la durée de traitement la plus courte possible.

- Il existe des informations contradictoires concernant le risque de malformations congénitales associé à l'utilisation de benzodiazépines. La plupart des études sont rassurantes, mais une récente étude menée en Corée du Sud montre une association possible, en particulier à doses plus élevées, l'effet étant mineur. Des recherches supplémentaires sont nécessaires.
- Des études observationnelles suggèrent un risque légèrement accru d'accouchement prématuré et d'avortement spontané avec les benzodiazépines, mais ces études présentent des limites méthodologiques.
- En ce qui concerne le risque d'accouchement prématuré lié à l'utilisation de**Z-drugs** pendant la grossesse, les données sont également contradictoires. Les Z-drugs, comme les benzodiazépines, doivent être prescrites à la dose minimale efficace pour la durée de traitement la plus courte possible.
- Selon le Lareb et le Crat, une préparation à courte durée d'action est préférable à une préparation à longue durée d'action. Bien qu'il n'y ait actuellement pas assez de recherches scientifiques pour étayer cet avis, il peut être compris et soutenu d'un point de vue théorique, sachant qu'un médicament à courte durée d'action reste moins longtemps dans l'organisme et a moins de chances de traverser le placenta. Le fœtus risque donc moins d'y être exposé.
- En cas d'utilisation de benzodiazépines ou de Z-drugs jusqu'à la fin de la grossesse, il faut être attentif aux symptômes de sevrage, de dépression respiratoire et au syndrome d'imprégnation chez le nouveau-né (*floppy infant syndrome*).

Sources

1 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. EBPracticeNet Groupe de travail Guides de pratique de première ligne 2018. url: https://www.ebp-guidelines.be/home .

2 Rondó PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. Eur J Clin Nutr. 2003;57(2):266-272. doi:10.1038/sj.ejcn.1601526

3 Noh Y, Lee H, Choi A, et al. First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea. PLoS Med. 2022;19(3):e1003945. Published 2022 Mar 2. doi:10.1371/journal.pmed.1003945

4 Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2020;269:18-27. doi:10.1016/j.jad.2020.03.014

5 Lareb. Benzodiazepines bij angst- en slaapstoornissen tijdens de zwangerschap. Dernière consultation : 17 mai 2023site Web du Lareb

6 Lecrat. Anxiolytiques et grossesse. Dernière consultation : 17 mai 2023.site Web du Crat.

7 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e editie, elektronische versie), laatst geraadpleegd op 17 mei 2023.

8 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. Leicester (UK): British Psychological Society; December 2014.

9 Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis [published correction appears in J Obstet Gynaecol Can. 2011 Apr;33(4):319]. J Obstet Gynaecol Can. 2011;33(1):46-48. doi:10.1016/S1701-2163(16)34772-7

10 Grigoriadis S, Alibrahim A, Mansfield JK, Sullovey A, Robinson GE. Hypnotic benzodiazepine receptor agonist exposure during pregnancy and the risk of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2022;146(4):312-324. doi:10.1111/acps.13441

11 Sheehy O, Zhao JP, Bérard A. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):948-957. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0963

12 Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. Asia Pac Psychiatry. 2018;10(3):e12309. doi:10.1111/appy.12309

13 Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(6):579.e1-579.e5798. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.061

14 Meng LC, Lin CW, Lin YC, et al. Association between maternal benzodiazepine or Z-hypnotic use in early pregnancy and the risk of stillbirth, preterm birth, and small for gestational age: a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. Lancet Psychiatry. 2023;10(7):499-508. doi:10.1016/S2215-0366(23)00148-7

Lu pour vous

La vitamine D seule (sans calcium) réduit-elle le risque de fractures ?

Message clé

Le NEJM (New England Journal of Medicine) a publié les résultats d'une étude **annexe de l'étude VITAL**. L'étude VITAL est une grande étude randomisée contrôlée par placebo qui a pour but d'évaluer si la supplémentation en vitamine D ou oméga 3 ou leur association permet de prévenir les cancers et les maladies cardiovasculaires chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 55 ans aux Etats-Unis [voir Folia de juillet 2022].[1] L'étude annexe, quant à elle, a cherché à déterminer si la prise de vitamine D sans calcium peut réduire l'incidence des fractures.

Selon cette étude annexe, la supplémentation en vitamine D sans calcium n'a pas diminué le risque de fractures totales, non vertébrales et de la hanche par rapport au placebo chez des adultes en bonne santé âgés en moyenne de 67 ans.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Les fractures, principalement de la hanche, sont un problème majeur de santé publique. En outre, ces dernières années, des effets protecteurs de la vitamine D ont été suggérés, sans beaucoup d'arguments, dans une multitude de conditions, que ce soit pour la COVID-19, la santé osseuse et d'autres maladies telles que les cancers et les maladies cardiovasculaires. En revanche, une RCT a conclu qu'un apport préventif en vitamine D n'a pas d'effet protecteur sur la mortalité globale et aucun bénéfice n'a été observé en termes de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité par cancer [voir Folia de juillet 2022]. Actuellement, les données sont insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation de la vitamine D dans le traitement ou la prévention des patients atteints de COVID-19 [voir Folia de janvier 2021].[2]

Le calcium et la vitamine D sont importants dans la formation et le maintien du tissu osseux. Cette association, sans autre traitement médicamenteux, offre une légère protection aux personnes âgées institutionnalisées, mais elle s'avère insuffisante en prévention secondaire (c.-à-d. après une fracture) (voir 9.5.1. Calcium).

Une méta-analyse datant de 2014 ne **révèle aucun effet positif de la vitamine D en monothérapie** sur l'incidence des fractures (voir Fiche Transparence « Ostéoporose »).[3]

Qu'en est-il, à ce jour, de l'effet de ces suppléments en vitamine D seule sur la prévention des fractures ? L'étude annexe de l'étude VITAL a évalué leur impact chez des adultes en bonne santé dont l'âge moyen était de 67 ans. Que nous dit-elle ?

Protocole de l'étude

- L'étude annexe a évalué **l'effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de fractures par rapport à un placebo**. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée durant laquelle les participants ont reçu de la vitamine D (colécalciférol) à une dose de 2 000 UI par jour, sans administration de calcium, des oméga 3 ou un placebo.
- 25 871 patients (moyenne d'âge 67 ans) ont été inclus dans l'étude pour un suivi moyen de 5,3 ans. Les participants n'ont pas été recrutés sur base d'une carence en vitamine D, d'une faible masse osseuse ou d'ostéoporose. Au départ, 42,6% prenaient des suppléments de vitamine D limités à 800 UI par jour et 20,0% prenaient des suppléments de calcium limités à 1200 mg par jour.
- Les **critères d'évaluation primaires** étaient l'incidence des nouvelles fractures totales, non vertébrales et de la hanche.
- Les **critères d'évaluation secondaires** étaient l'incidence des fractures totales, non vertébrales et de la hanche à l'exception des fractures des orteils, des doigts, du crâne, des fractures péri-prothétiques et des fractures pathologiques.
- Les patients ont été répartis au hasard dans un des quatre groupes suivants :
  - Vitamine D (2 000 UI) et oméga 3 (1 g)
  - Vitamine D (2 000 UI) et placebo
  - Oméga 3 (1 g) et placebo
  - Double placebo

Dans l'étude annexe, seule la comparaison de la vitamine D au placebo a été évaluée. La comparaison avec les oméga 3 n'y est pas abordée.

Résultats en bref

L'administration de vitamine D seule, sans calcium, n'a pas réduit de manière significative le risque de fractures (fractures totales, fractures non-vertébrales et fractures de la hanche), par rapport au placebo chez des adultes en bonne santé, même après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique et de l'utilisation personnelle de suppléments en calcium.

Limites de l'étude

- Une seule dose de vitamine D (2 000 UI) et un seul mode d'administration (journalière) ont été étudiés.
- Les participants n'ont pas été recrutés sur base d'une carence en vitamine D, d'une faible masse osseuse ou d'ostéoporose. Les résultats ne sont pas généralisables aux adultes atteints d'ostéoporose, d'ostéomalacie ou aux personnes institutionnalisées.

Commentaire du CBIP

Cette étude ne modifie pas le message actuel du Répertoire.
Le calcium et la vitamine D sont importants dans la formation et le maintien du tissu osseux.
La **supplémentation en vitamine D seule** n'est recommandée que chez les groupes à risque de déficit en vitamine D : femmes enceintes (en particulier chez les femmes avec une peau foncée et chez les femmes voilées), personnes âgées (lorsque les activités en plein air et l'exposition à la lumière extérieure sont insuffisantes), nourrissons. Sur base de plusieurs études, il n'y a pas d'arguments, à ce jour, pour recommander chez l'adulte une supplémentation en vitamine D en dehors de ces groupes à risque (voir 14.2.1.2. Vitamine D et dérivés).

Sources

1 LeBoff, Meryl S., et al. "Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults."*New England Journal of Medicine* 387.4 (2022): 299-309.

2 Routine Supplemental Vitamin D Does Not Prevent New Fractures in Healthy Midlife and Older Adults, Study Finds,*Worst Pills, Best Pills*, 2023.

3 Avenell A, Mak JCS, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD000227. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments septembre 2023

Nouveautés en oncologie
- fédratinib (Inrebic®▼) : splénomégalie liée à une myélofibrose
- téclistamab (Tecvayli®▼) : myélome multiple

Nouveaux dosages
- dolutégravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30) : VIH chez l'enfant

Retours sur le marché
- dextrométhorphane sirop 6,65 mg/5 ml (Vicks Toux Sèche®) : toux sèche

Nouvelles indications
- empagliflozine (Jardiance®): maladie rénale chronique
- risankizumab sol. perf. (Skyrizi®▼): maladie de Crohn
- sécukinumab (Cosentyx®▼) : hidradénite suppurée

Remboursements
- anifrolumab (Saphnelo®▼)
- vaccin conjugué contre les pneumocoques (20-valent, Apexxnar®▼)

Arrêts de commercialisation
- atomoxétine 18 mg (Strattera®)
- ibuprofène 200 mg en granulés pour solution (Spidifen® gran. 200 mg)
- mésalazine 1,2 gr (Mezavant®)
- paracétamol rectal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg)
- phosphate monosodium et phosphate disodium (Colowash®)

▼: 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), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois de septembre prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 31 août 2023. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'octobre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 septembre.

Nouveautés en oncologie

fédratinib (Inrebic®▼)

Le fédratinib (Inrebic®▼ (chapitre 13.2.2.11, médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur des protéines kinases JAK2 et FLT3 qui a pour indication le **traitement de la splénomégalie** chez les adultes atteints de **myélofibrose** naïfs de traitement par inhibiteur de JAK ou précédemment traités par ruxolitinib (synthèse du RCP). Dans une étude versus placebo, et une étude à un seul bras chez des patients auparavant traités par ruxolitinib, le fédratinib a permis de diminuer le volume splénique. Par rapport au placebo, le fédratinib a aussi permis d'améliorer un score de symptômes (critère d'évaluation secondaire). Les **effets indésirables sont très fréquents** (**troubles gastrointestinaux et hématologiques**) et certains **sévères** (**encéphalopathie de Wernicke**).[1]

Posologie : 400 mg 1 fois p.j.

Coût : 4016€ pour un mois de traitement, remboursé en a ! au 1er septembre 2023

téclistamab (Tecvayli®▼)

Le téclistamab (Tecvayli®▼ (chapitre 13.3.3, usage hospitalier, injection sous-cutanée) est un anticorps bispécifique dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B et le récepteur CD3 des lymphocytes T.
Il a pour indication le **traitement** en monothérapie des adultes atteints de **myélome multiple** en rechute et réfractaire à au moins 3 traitements antérieurs (synthèse du RCP). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.
Il expose à des **effets indésirables très fréquents et sévères** (y compris des décès): **syndrome de relargage des cytokines**, **infections** et **neurotoxicité**. Pour les effets indésirables moins fréquents, voir le RCP.[1,2]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût : entre 931 et 4746€ pour un flacon, suivant le dosage, non remboursé au 1er septembre 2023.

Nouveaux dosages

dolutégravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30)

L'association de dolutégravir, abacavir et lamivudine (Triumeq® , chapitre 11.4.3.6) est maintenant disponible à un faible dosage (5/60/30 mg) pour le **traitement des enfants** pesant de 14 kg à 25 kg **atteints du VIH**.[1]
Posologie : 1 compr. disp. p.j., à dissoudre dans de l'eau.
Coût : 271,83€ pour 90 comprimés, remboursé en a ! au 1er septembre 2023.

Retours sur le marché

dextrométhorphane sirop 6,65 mg/5 ml (Vicks Toux Sèche®)

Le **dextrométhorphane** au dosage de 6,65 mg/5 ml est de retour sur le marché (Vicks Toux Sèche® , chapitre 4.2.1). Il s'agit du **plus petit dosage**, les autres spécialités étant disponibles à des dosages allant de 7,5 à 15 mg/5 ml. Le CBIP rappelle que la toux ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux, et que **l'efficacité des antitussifs est peu étayée**. Les antitussifs sont **contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans**, et sont **à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans** (voir Recommandations de l'AFMPS d'avril 2013).
Posologie : adulte: jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg
Coût : 7,28€ pour 180 ml, non remboursé au 1er septembre 2023.

Nouvelles indications

empagliflozine (Jardiance®)

L'**empagliflozine** (Jardiance® , chapitre 5.1.8), un antidiabétique oral, a reçu une **nouvelle indication** : la maladie **rénale chronique**, **indépendamment de la présence d'un diabète**.
Il s'agit de la 2ème gliflozine à recevoir cette indication après la dapagliflozine. Ces deux gliflozines ont également l'insuffisance cardiaque (associée ou non à un diabète) comme indication.
L'empagliflozine a été évaluée dans l'étude EMPA-KIDNEY, (6609 participants, 54% de non-diabétiques, DFGe 20-45 ml/min/1,73m2, ou DFG 45-90 avec un rapport albuminurie/créatininurie >200 mg/g).
En ajout d'un traitement standard (un IECA ou un sartan dans la plupart des cas), l'empagliflozine 10 mg/j a été **plus efficace que le placebo** sur le critère d'évaluation primaire « **progression de la maladie rénale ou décès d'origine cardiovasculaire** » (HR 0,72 ; IC 95%, 0,64 à 0,82. P<0,001). Vu les résultats, l'étude a été arrêtée prématurément après un suivi médian de 2 ans.
Cette étude **confirme** les **résultats** précédemment constatés avec **d'autres gliflozines** dans l'insuffisance rénale (études DAPA-CKD

discutée dans le Folia de février 2021, et CREDENCE discutée dans le Folia d'octobre 2019), en particulier concernant les patients non-diabétiques, mieux représentés dans cette étude-ci.
A contrario, cette étude sur l'empagliflozine n'a pas confirmé les résultats positifs obtenus avec la dapagliflozine sur la mortalité globale (voir discussion Folia de février 2021).
Au niveau de l'innocuité, cette étude a rapporté 6 cas d'acidocétose avec l'empagliflozine versus 0 dans le groupe placebo (contre 2 cas dans le groupe placebo et 0 cas dans le groupe dapagliflozine dans l'étude sur la dapagliflozine).[1-3]
Le traitement médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique fera l'objet d'un exposé lors de notre Symposium du mardi 3 octobre 2023 (infos et inscriptions).

Posologie : 10 mg 1 fois p.j. (traitement non recommandé si clairance de créatinine < 20 ml/min)

Coût : 148,10€ pour 100 comprimés, non remboursé dans cette indication au 1er septembre 2023. L'empagliflozine est remboursée en a ! dans le diabète de type 2 (voir conditions), et en b ! dans l'insuffisance cardiaque (voir conditions).

risankizumab sol. perf. (Skyrizi®▼)

Le **risankizumab** (Skyrizi®▼, chapitre 12.3.2.2.8, solution pour perfusion intraveineuse, usage hospitalier), un inhibiteur de l'IL-23, a reçu comme **nouvelle indication** la **maladie de Crohn** modérée à sévère active chez l'adulte réfractaire ou intolérant à un traitement standard ou biologique, avec un nouveau dosage de 600 mg à administrer en perfusion.
Il avait déjà comme indications certaines formes de psoriasis en plaques et d'arthropathies. Dans ces pathologies, il s'administre au dosage de 150 mg en injections sous-cutanées.[1]
L'efficacité du risankizumab a été évaluée dans 3 RCT versus placebo: 2 études d'induction de 12 semaines (ADVANCE, n=931 et MOTIVATE, n=618), suivies d'une étude de maintenance sur 52 semaines (FORTIFY, n=542) pour les patients ayant répondu au traitement.
Les patients inclus avaient entre 16 et 80 ans, avec une maladie de Crohn depuis au moins 3 mois, modérée à sévère selon le CDAI score, avec en moyenne 4 selles par jour et/ou un score de douleur abdominal journalier ≥2, et des signes endoscopiques d'inflammation. ADVANCE a inclus des patients intolérants ou réfractaires à un traitement conventionnel ou biologique. MOTIVATE a uniquement inclus des patients réfractaires à un traitement biologique.
Les **critères d'évaluation** primaires pour les 3 études étaient la **rémission clinique** et la **réponse endoscopique**.[2-6]
Dans les 2 **études d'induction**, le risankizumab aux dosages de 600 mg et 1200 mg a été **plus efficace que le placebo** sur les critères primaires, avec un NNT entre 4 et 6 pour toutes les comparaisons.[2,4-6]
Dans l'étude de maintenance, les patients ayant répondu au traitement dans les études d'induction ont été randomisés pour recevoir du risankizumab 180 mg, 360 mg ou un placebo. A 52 semaines, le risankizumab était plus efficace que le placebo pour maintenir la rémission clinique et la réponse endoscopique, avec des NNT entre 4 et 7. Cependant, dans les sous-groupes de patients en échec de traitement avec un traitement conventionnel et biologique, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.[3-6]
Le risankizumab n'a **pas été comparé à d'autres traitements biologiques** (ustékinumab ou inhibiteurs du TNF).

Coût : 3112,12€ pour un flacon, non remboursé dans cette indication au 1er septembre 2023. Il est remboursé en b ! dans le psoriasis en plaques (voir conditions et formulaires).

sécukinumab (Cosentyx®)

Le **sécukinumab** (Cosentyx®, chapitre 12.3.2.2.7, injection sous-cutanée), un inhibiteur de l'IL-17, a reçu comme **nouvelle indication l'hidradénite suppurée** chez l'adulte. Il avait déjà pour indications certaines formes de psoriasis en plaques et d'arthropathies chez l'enfant et l'adulte.[1]

Coût : 970,39€ pour 1 injection, non remboursé dans cette indication au 1er septembre 2023. Il est remboursé en b ! dans le psoriasis en plaques et certaines arthropathies (voir conditions et formulaires).

Remboursements

anifrolumab (Saphnelo®▼)

L'anifrolumab (Saphnelo®▼, solution pour perfusion, usage hospitalier), est **remboursé en b !** depuis le 1er septembre 2023 pour le **traitement en association du lupus érythémateux systémique insuffisamment contrôlé** en présence des 3 critères suivants réunis :

- Réponse insuffisante ou intolérance à ces 3 traitements : antipaludéen et corticostéroïde et immunosuppresseur
- Critères de score SELENA SLEDAI et BILAG (voir détails ici)
- Critères de présence d'anticorps antinucléaire et/ou anticorps anti-ADN natifs et/ou déficit du complément C3 et/ou C4.

Coût : 816€, remboursé en b ! au 1er septembre 2023.

vaccin conjugué contre les pneumocoques (20-valent, Apexxnar®▼)

Le **vaccin conjugué contre les pneumocoques 20-valent** (PCV20, Apexxnar®▼) est **remboursé en b !** depuis le 1er septembre 2023 chez les **personnes de 65 à 80 ans à risque accru d'infection à pneumocoques** et présentant au moins une de ces **comorbidités** :

- Insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II- IV)
- Maladie pulmonaire chronique (asthme, BPCO, fibrose pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle ou restrictive, séquelles d'embolie pulmonaire, mucoviscidose)
- Fumeurs actifs
- Insuffisance hépatique chronique (score Child-Pugh B et C)
- Insuffisance rénale chronique (score KDOQI 3-5)
- Maladies neuromusculaires ou neurologiques chroniques à risque d'aspiration élevé
- Diabète

Pour être éligible au remboursement, le patient ne doit pas avoir été vacciné auparavant avec un vaccin conjugué contre le pneumocoque. Il peut cependant avoir reçu le vaccin polysaccharidique 23-valent, pour autant que l'injection date de plus de 5 ans.
Les **autres vaccins contre le pneumocoque** ne sont **pas remboursés** (situation au 1er septembre 2023).
Selon le Conseil Supérieur de la Santé, le PCV20 en une dose est le schéma privilégié pour la primovaccination contre le pneumocoque dans tous les groupes cibles. L'effet protecteur des vaccins antipneumococciques n'est que partiel, et démontré seulement pour les types de pneumocoques présents dans les vaccins [voir Folia novembre 2022].
Coût: 66,91€, remboursé en b ! au 1er septembre 2023 (ticket modérateur: 12,10€; ticket modérateur intervention majorée: 8,00€).
La mention "tiers-payant applicable" suffit pour obtenir le remboursement.

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.

atomoxétine 18 mg (Strattera®)

L'arrêt de commercialisation de l'atomoxétine (Strattera®), utilisée dans le TDAH de l'enfant et de l'adulte, est prévue pour le **1er octobre**.
L'atomoxétine au dosage de 18 mg n'est déjà plus commercialisée depuis le mois de septembre. Les dosages de 10 et 25 mg sont encore temporairement disponibles pour les enfants, ainsi que les dosages adultes. Tous les dosages devraient disparaître au 1er octobre.
Le RCP ne mentionne pas de symptômes de sevrage lors de l'arrêt brutal, mais conseille néanmoins un **arrêt progressif**.[1] Si nécessaire, le passage vers un autre traitement médicamenteux doit se faire en **concertation avec le spécialiste**.

ibuprofène 200 mg en granules pour solution (Spidifen® gran. 200 mg)

L'ibuprofène en granules pour solution au dosage de 200 mg n'est **plus commercialisé**. Le dosage oral de 200 mg **existe encore** sous forme de **comprimés et de sirop**.
En cas de fièvre, le paracétamol a un meilleur profil d'innocuité que l'ibuprofène. L'**ibuprofène** est **déconseillé** en cas de **risque de déshydratation** (secondaire aux vomissements ou à des diarrhées, fréquents chez les enfants fébriles).
Dans la prise en charge de la douleur nociceptive somatique aiguë, les AINS sont la 2ème étape de traitement après le paracétamol (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).

mésalazine 1,2 gr (Mezavant®)

La **mésalazine** au dosage de **1,2 gr**, utilisée pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn, n'est **plus commercialisée**. **D'autres dosages très proches** sont **disponibles**.

paracétamol rectal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg®)

Le **paracétamol à usage rectal** au dosage de **600 mg** n'est **plus commercialisé**. La forme rectale pour adultes **existe** encore au dosage de **500 mg** (voir paracétamol spécialités). Pour la prise en charge de la douleur et de la fièvre, le paracétamol a une balance bénéfice-risque favorable, en particulier chez les populations plus vulnérables (enfants, femmes enceintes, personnes âgées) (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).

phosphate monosodium et phosphate disodium (Colowash®)

La spécialité **Colowash®** n'est **plus commercialisée**. Il s'agissait d'une association de phosphate monosodium et phosphate disodium sous forme de comprimés utilisée pour la **préparation de l'intestin** avant une procédure diagnostique ou une intervention chirurgicale abdominale. La **spécialité restante** à base de phosphates (Cleen Phospho-Soda®) est sous forme de **solution à diluer** à un **dosage différent** et peut être utilisée chez les enfants. D'autres laxatifs pour préparation de l'intestin sont aussi disponibles : macrogol, laxatifs à base de sulfates, laxatifs de contact.

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

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- CRAT, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.https://www.lecrat.fr/

Sources spécifiques

atomoxétine

1 Strattera®- Résumé des Caractéristiques du Produit

fédratinib

1 Inrebic®-Résumé des Caractéristiques du Produit

teclistamab

1 Tecvayli®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Med Lett Drugs Ther. 2022 Nov 14;64(1663):e196-7

dolutégravir + abacavir + lamivudine

1 Triumeq®-Résumé des Caractéristiques du Produit

empagliflozine

1 Jardiance®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Herrington G.H. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2023; 388:117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233
3 August. P. Chronic Kidney Disease-Another Step Forward. N Engl J Med 2023; 388:179-180. DOI: 10.1056/NEJMe2215286

risankizumab

1 Skyrizi®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Geert D'Haens G. et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials, Lancet 2022; 399: 2015-2030. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673622004676?via%3Dihub
3 Ferrante M. et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet 2022; 399 : 2031-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4
4 Daniel Oliver, Nicholas J. Talley. In active Crohn disease, risankizumab increased clinical remission and endoscopic response at 12 wk. Ann Intern Med.2022;175:JC114. [Epub 4 October 2022]. doi:10.7326/J22-0080
5 Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease
NICE, NICE Technology appraisal guidance (2023 Jan 1)
6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Dec 26;64(1666):205-7

sécukinumab

1 Cosentyx®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Pharmacovigilance

Clomifène : avertissement renforcé concernant les troubles visuels

Le clomifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes qui, en raison de son effet antiestrogène au niveau de l'hypothalamus, augmente la fréquence de la sécrétion pulsatile de GnRH (gonadoréline), avec une hausse passagère des concentrations en LH et FSH. Le RCP mentionne comme indication le traitement de l'infertilité anovulatoire résultant d'anomalies fonctionnelles de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les femmes désirant une grossesse.

Les **troubles visuels** constituent un effet indésirable bien connu du clomifène et le RCP (avant la dernière révision) mentionnait déjà des effets indésirables oculaires (par exemple : vision trouble, présence de tâches ou de flashs, cataracte, névrite optique, décollement du vitré …).
Suite à une **réévaluation européenne** des effets indésirables visuels avec le clomifène, **les avertissements du RCP et de la notice ont été renforcés. Les professionnels de la santé ont également reçu un courrier (DHPC, juin 2023) reprenant les informations suivantes** :

- De nouveaux effets indésirables oculaires en lien avec le clomifène ont été rapportés : **neuropathie optique ischémique, occlusion de la veine centrale de la rétine, décollement de la rétine** ; la DHPC cite aussi la névrite optique et le décollement du vitré, mais ces effets indésirables étaient déjà repris dans le RCP belge.
- Ces effets indésirables ont été associés dans certains cas à une déficience visuelle réversible ou **persistante/irréversible, partielle ou totale (cécité)**, y compris après l'arrêt du clomifène.
- Au moment d'initier le traitement, il faut informer la patiente qu'en cas de symptôme visuel inhabituel, elle doit en avertir son médecin et **arrêter immédiatement** le traitement.
- Une **augmentation de la dose ou de la durée du traitement** semble augmenter le risque de troubles visuels irréversibles.
- Chez les patientes présentant des troubles visuels, un **examen ophtalmologique complet** est nécessaire et le traitement doit être définitivement arrêté si aucune autre cause de trouble visuel n'est déterminée.
- Le clomifène **ne peut pas être utilisé en cas d'antécédents de troubles visuels associés à l'utilisation du clomifène** (cycle de traitement précédent ou actuel).

Comme mentionné dans le RCP, ces troubles visuels peuvent **affecter la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.**

Noms de spécialité :

- Clomifène: Clomid® (voir Répertoire)

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.