FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2023

FOCUS

La quétiapine pour dormir ?

La quétiapine est un antipsychotique de plus en plus souvent prescrit *off-label*, à faible dose, pour traiter l'insomnie sans comorbidité psychiatrique. Cette utilisation n'est pas fondée sur des preuves. Compte tenu des données actuelles d'efficacité et de sécurité, une telle utilisation est déconseillée.

Vacciner les adultes contre le VRS ? Que dit le Conseil Supérieur de la Santé ?

Selon le Conseil Supérieur de la Santé, la vaccination anti-VRS peut être proposée sur base individuelle aux plus de 60 ans présentant au moins un facteur de risque de maladie grave due au VRS. Arexvy® protège contre la maladie au VRS mais son efficacité vaccinale chez les personnes les plus à risque de développer une maladie grave, reste mal documentée. Et le vaccin coûte très cher.

Affections cutanées chroniques durant la grossesse et l'allaitement : comment les traiter en toute sécurité ?

L'acné, le psoriasis, l'eczéma et la rosacée sont des pathologies chroniques courantes chez les jeunes femmes. Quels médicaments peuvent être utilisés pour traiter ces pathologies en toute sécurité en cas de grossesse et d'allaitement?

LU POUR VOUS

Opioïdes dans les lombalgies et cervicalgies aiguës : pas de supériorité par rapport au placebo

Dans l'étude OPAL, les opioïdes n'ont pas montré une efficacité supérieure au placebo dans le traitement des lombalgies et/ou cervicalgies aiguës après 6 semaines de traitement.

L'acide hyaluronique dans l'arthrose de genou ?

L'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique en cas d'arthrose symptomatique du genou n'est pas encouragée sur base des connaissances actuelles en matière d'efficacité et de sécurité.

ACTUALITÉS

Sémaglutide : priorité aux patients diabétiques !

En raison de sa « disponibilité limitée », l'AFMPS demande que l'Ozempic® (sémaglutide injectable) soit réservé à l'indication « diabète de type 2 », la seule indication autorisée. Nous formulons quelques commentaires à propos de l'usage *off-label* du sémaglutide pour la perte de poids.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- itopride (Itoprom®) (mis à jour le 19 janvier 2024)
- paracétamol 500 mg + ibuprofène 150 mg (Combophen®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- Papaver somniferum (Dropizole®)

Nouveautés en oncologie

- tucatinib (Tukysa®▼)

Nouveautés homéopathiques

- Grifeel®

Nouvelles indications

- baricitinib (Olumiant®)

Remboursements

- brolucizumab (Beovu®▼)
- remdésivir (Veklury®▼)

Arrêts de commercialisation

- dextrométhorphane 20mg/10ml (Tussimono®)
- estramustine (Estracyt®) et fotémustine (Muphoran®)
- ipratropium à usage nasal (Rhinospray Nez qui Coule®)
- ofloxacine à usage oral (Ofloxacine EG®)

PHARMACOVIGILANCE

Les nouveaux antimigraineux : risque d'alopécie ?

Des cas d'alopécie ont été rapportés chez des patients exposés aux nouveaux antimigraineux anti-CGRP : érénumab, frémanezumab, galcanézumab, rimégépant. Lorsqu'une alopécie est constatée au cours du traitement, il est conseillé d'envisager le rôle de ces médicaments.

Focus

La quétiapine pour dormir ?

La quétiapine est un antipsychotique qui est de plus en plus souvent prescrit*off-label* dans l'insomnie sans comorbidité psychiatrique, à faible dose (25 à 100 mg/j). Pourtant, son efficacité n'a pas été prouvée dans des études randomisées de bonne qualité.
Un article de synthèse du *Geneesmiddelenbulletin* conclut, en s'appuyant sur ce que l'on sait aujourd'hui de son efficacité et de ses effets indésirables potentiels, que la quétiapine à faible dose est déconseillée dans les insomnies « primaires », c'est-à-dire les insomnies qui ne sont pas causées par une autre maladie. Selon les guides de pratique clinique, les antipsychotiques tels que la quétiapine n'ont pas de place dans l'insomnie. Dans des études observationnelles, la quétiapine à faible dose a été associée à un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires graves et à une prise de poids. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces observations.

La quétiapine à faible dose dans l'insomnie

La quétiapine est un antipsychotique atypique autorisé pour le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire et comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs (chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM) et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie). Dans ces indications, les posologies varient de 150 à 800 mg par jour. L'effet sédatif de la quétiapine repose principalement sur une action antagoniste au niveau des récepteurs à l'histamine H_1[1]. Certains médecins pensent que la quétiapine à faible dose (25-100 mg/j) serait un somnifère plus sûr que les somnifères classiques[2].

Dans les cabinets de médecins généralistes aux Pays-Bas, les taux de prescription de quétiapine pour traiter l'insomnie sont passés de 5,6% en 2015 à 9,7% en 2020[2]. On ne connaît pas les données de prescription en Belgique.

Quelles sont les preuves scientifiques de l'efficacité de la quétiapine à faible dose dans ce que l'on appelait auparavant les insomnies « primaires » (voir +plus d'infos), c'est-à-dire les insomnies qui ne sont pas causées par un autre trouble du sommeil (tel que l'apnée du sommeil) ou par une maladie psychiatrique ou somatique ? Et que sait-on du profil de sécurité d'une faible dose ?

Selon le guideline belge sur la prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie en première ligne[3], les termes d'insomnie « primaire » et « secondaire » sont tombés en désuétude parce que les relations de cause à effet ne sont pas toujours claires. Dans le DSM-5, le terme d'insomnie « primaire » a été remplacé par le terme de « trouble d'insomnie ». Le diagnostic d'insomnie n'est pas seulement posé lorsque l'insomnie se présente de manière isolée, mais aussi lorsqu'elle se présente en comorbidité avec d'autres troubles psychiques/psychiatriques ou somatiques, ou avec un autre trouble du sommeil. Dans ce cas, il faut traiter les deux pathologies (par exemple l'insomnie + la dépression associée).

Dans un article récemment publié, nos homologues du *Geneesmiddelenbulletin*[1] ont effectué une recherche systématique de la littérature médicale pour répondre à ces questions. Nous abordons ci-dessous les principaux résultats, que nous complétons par des informations provenant d'autres sources du CBIP et des études initiales.

Pour plus d'informations sur la quétiapine, voir Répertoire 10.2.4.

La quétiapine à faible dose améliore-t-elle le sommeil ?

Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de la quétiapine à faible dose chez les patients souffrant d'insomnie sans comorbidité psychiatrique. Une seule étude randomisée est disponible et elle n'a constaté aucun effet sur le sommeil, mais la petite taille de l'échantillon étudié, le risque élevé de biais et la courte durée du traitement étudié ne permettent pas de tirer des conclusions.

La seule étude randomisée portant sur des patients ayant**reçu un diagnostic d'insomnie «primaire »** est une étude thaïlandaise menée auprès de 20 participants, dont 13 seulement ont été inclus dans l'analyse (diagnostic « insomnie primaire » selon le DSM-IV-TR, âge moyen de 45 ans, 82% de femmes)[3]. Après avoir tenu un journal du sommeil pendant une semaine, les participants ont été randomisés entre une dose quotidienne de quétiapine (25 mg/j) et un placebo pendant deux semaines. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était l'efficacité auto-évaluée par le patient. La quétiapine avait tendance à réduire la durée d'endormissement, à améliorer la durée totale du sommeil et à augmenter la satisfaction du sommeil, par rapport au placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Selon les auteurs, ceci pourrait être dû au manque de puissance statistique de l'étude, mais l'étude présentait également un risque élevé de biais. Les patients ayant reçu la quétiapine dormaient beaucoup moins bien, au moment de la randomisation, que les patients du groupe placebo (durée d'endormissement au début de l'étude : respectivement 163 et

71 minutes en moyenne ; durée totale de sommeil au début de l'étude : respectivement 223 et 290 minutes en moyenne). Il est probable que la randomisation n'a pas été effectuée correctement. La petite taille de l'échantillon étudié, le risque élevé de biais et la courte durée du traitement étudié ne permettent pas de tirer des conclusions.

Le *Geneesmiddelenbulletin* cite en outre deux petites études randomisées avec permutation, portant respectivement sur 19 et 18 **volontaires sains**, que nous ne détaillerons pas ici en raison de leur manque de pertinence pour la pratique clinique. Elles ont été réalisées dans un contexte expérimental où l'insomnie était déclenchée par un stress acoustique.

The Lancet a publié une **méta-analyse en réseau de plusieurs RCT en double aveugle** sur l'efficacité et la sécurité de la pharmacothérapie chez des adultes dont l'insomnie ne pouvait pas être attribuée à une comorbidité, un traitement médicamenteux ou la consommation de substances[4]. La seule RCT ayant évalué la quétiapine était l'étude thaïlandaise susmentionnée, qui présentait un risque élevé de biais et ne permet pas de tirer des conclusions[3].

La quétiapine à faible dose dans l'insomnie : peut-on l'utiliser sans danger ?

Dans une étude de cohorte à grande échelle, la quétiapine à faible dose a été associée à un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs et de décès cardiovasculaire, par rapport aux Z-drugs. Une autre étude de cohorte à grande échelle n'a pas constaté de risque accru de diabète par rapport aux ISRS. Dans des études de plus petite taille, conduites dans une population sélectionnée, la prise prolongée de faibles doses de quétiapine a été associée à une prise de poids.
Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur un lien de causalité.

Données de sécurité issues d'études observationnelles

- Une **étude de cohorte rétrospective à grande échelle** a évalué l'association entre la quétiapine à faible dose et les effets indésirables cardiovasculaires dans deux registres nationaux danois (le *Danish National Prescribing Register* et le *Danish National Patient Register*)[1,5]. Les patients ont été appariés selon l'âge et le sexe : 60 566 patients ayant reçu une nouvelle prescription de quétiapine à faible dose (comprimé au dosage ≤50 mg) ont été comparés à 455 567 patients ayant reçu une nouvelle prescription de Z-drug (zolpidem ou zopiclone). Les patients ayant des antécédents d'AVC, d'infarctus du myocarde, de cancer ou de maladie psychique grave ont été exclus. Les résultats de l'analyse ont été ajustés sur 100 facteurs de confusion possibles.
  Dans le groupe ayant reçu une prescription de quétiapine à faible dose, l'incidence des **événements cardiovasculaires majeurs** était plus élevée (critère d'évaluation composite : infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, décès cardiovasculaire ; rapport de hasards ajusté de 1,52 (IC à 95% 1,35 à 1,70)) et l'incidence des **décès cardiovasculaires** était presque deux fois plus élevée (rapport de hasards ajusté de 1,90 ; IC à 95% 1,64 à 2,19), par rapport au groupe témoin apparié.
  Dans leur réponse à une lettre de lecteur critique[6], les chercheurs reconnaissent que les résultats n'ont pas été ajustés sur le tabagisme et l'activité physique, des facteurs de risque majeurs de maladies cardiovasculaires qui n'étaient pas documentés dans les registres utilisés.
- Une **étude de cohorte rétrospective à grande échelle** a évalué l'effet de la quétiapine à faible dose sur l'incidence du diabète de type 2[1,7], en s'appuyant sur deux registres nationaux danois (voir ci-dessus). Les patients ont été appariés selon l'âge et le sexe : 57 701 patients ayant reçu une nouvelle prescription de quétiapine à faible dose (comprimés de 25 ou 50 mg) ont été comparés à 838 584 patients ayant reçu une nouvelle prescription d'ISRS. Les patients souffrant de schizophrénie ou de troubles bipolaires ont été exclus. Les résultats de l'analyse ont été ajustés sur 50 facteurs de confusion possibles.
  Aucune différence n'a été retrouvée pour l'**incidence du diabète de type 2** entre le groupe ayant reçu une prescription de quétiapine et le groupe témoin apparié (rapport d'incidence 0,99 ; IC à 95% 0,87 à 1,13). Les résultats de l'analyse comparative avec les Z-drugs étaient en faveur de la quétiapine, mais les chercheurs notent que l'analyse ne s'est pas révélée utile car il y a eu un nombre inattendu de nouveaux cas de diabète dans le groupe ayant reçu les Z-drugs. Les chercheurs n'ont pas donné d'explication possible à ce résultat.
- De telles études de cohorte rétrospectives, réalisées à partir de bases de données existantes, doivent être considérées avec prudence car les données qu'elles contiennent n'ont pas été enregistrées en fonction de la question de recherche.
- Le *Geneesmiddelenbulletin* mentionne trois **études rétrospectives** de plus petite taille ayant évalué l'effet de la quétiapine à faible dose sur le poids corporel[1]. Elles ont toutes constaté une **prise de poids** statistiquement significative (entre 2 et 5 kg en moyenne) suite à une prise prolongée de quétiapine.

- Une étude rétrospective a évalué l'évolution du poids corporel de 534 militaires américains à qui l'on avait prescrit de la quétiapine contre les cauchemars pendant au moins un mois, à une dose allant jusqu'à 100 mg/j (sans autre précision) et à qui l'on n'avait pas prescrit d'autres antipsychotiques. Après 6 mois, leur poids avait augmenté de manière statistiquement significative de 2 kg en moyenne, et après 12 mois, de 5 kg en moyenne.
- Dans une étude rétrospective portant sur 43 patients psychiatriques ayant reçu de la quétiapine pour un trouble du sommeil (dose ≤ 200 mg/j, moyenne 120 mg/j), le poids avait augmenté de 2,2 kg en moyenne et l'IMC de 0,8 point en moyenne, après 11 mois.
- Dans une étude rétrospective portant sur 403 patients psychiatriques (dose ≤ 200 mg/j, dose moyenne de quétiapine 117 mg/j, motif de l'utilisation non connu), le poids avait augmenté de 1,9 kg en moyenne et l'IMC de 0,5 point en moyenne, après 44 mois.

Les études ayant été conduites dans une population sélectionnée (militaires ou patients psychiatriques), les résultats ne peuvent pas être généralisés à la première ligne. Notons que la prise de poids est un effet indésirable connu des médicaments antipsychotiques et qu'il est recommandé de suivre régulièrement le poids, la pression artérielle et certains paramètres métaboliques (glycémie, lipides) (voir Répertoire 10.2).

Données de pharmacovigilance

- Selon une publication récente du **Lareb**[2], le centre de pharmacovigilance des Pays-Bas, les patients prenant de la quétiapine à faible dose comme somnifère peuvent présenter des effets indésirables graves. Parmi les effets indésirables rapportés, on note une prise de poids, un rythme cardiaque irrégulier, une élévation de la glycémie et des idées suicidaires. Ces notifications de cas ne permettent pas de conclure à une relation de causalité.

- Le Lareb a reçu 176 notifications d'effets indésirables liés à l'utilisation de la quétiapine comme somnifère sur une période de 18 ans, dont 123 concernaient des femmes. L'âge médian des patients était de 43 ans.
- Parmi les effets indésirables cardiovasculaires et métaboliques, l'effet le plus fréquemment rapporté était une prise de poids (14 cas, dont 12 à des posologies ≤100 mg par jour). Sur ces 14 cas, 6 prenaient, outre la quétiapine, d'autres médicaments susceptibles de provoquer une prise de poids (antipsychotiques, antidépresseurs, antihistaminiques ou contraceptifs). Autres effets indésirables signalés : tachycardie (n = 4), hypertension (n = 3), diabète sucré (n = 2) et élévation de la glycémie
(n = 1).
- 95 notifications concernaient des effets indésirables psychiques, dont 14 chez des patients associant la quétiapine à des antidépresseurs ou à d'autres antipsychotiques. La posologie était ≤50 mg/j dans près de la moitié des cas. Les cas les plus fréquemment rapportés étaient des hallucinations (n = 7), des idées suicidaires (n = 6) et des cauchemars (n = 6). En outre, un comportement suicidaire, une tentative de suicide et un suicide ont également été rapportés.

Effets sur l'aptitude à conduire

- La quétiapine agissant sur le système nerveux central, elle peut affecter les activités qui nécessitent une vigilance mentale. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou de manipuler une machine tant que la sensibilité individuelle du patient n'est pas connue (informations provenant des RCP).
- Participation à la circulation : selon les avis de la KNMP, l'association des pharmaciens néerlandais, la quétiapine est classée dans la catégorie II[1]: en cas de prise quotidienne, il est interdit de conduire pendant les **deux premières semaines suivant le début du traitement ou une augmentation de la dose**. En cas de **prise occasionnelle** de quétiapine à des doses inférieures ou égales à 25 mg, la conduite est interdite jusqu'à 16 heures après la prise ; pour les doses supérieures à 25 mg, l'interdiction de conduire s'applique jusqu'à 24 heures après la prise.

Que disent les guidelines sur l'utilisation de la quétiapine dans l'insomnie ?

Selon le guideline belge Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne[8] [voir Folia de juin 2019], les antipsychotiques sédatifs n'ont **pas de place** dans l'insomnie en première ligne, en raison de leurs effets indésirables potentiellement graves. Le guideline néerlandais du NHG *Slaapproblemen en slaapmiddelen*[9] indique que les antipsychotiques tels que la quétiapine n'ont pas de place dans le traitement de l'insomnie, en raison du manque de preuves de leur efficacité, alors que leurs effets indésirables sont importants.

Conclusion

Il n'y a pas de de justification scientifique pour l'utilisation*off-label* de la quétiapine à faible dose dans l'insomnie sans comorbidité

psychiatrique. Les effets indésirables de la quétiapine à faible dose ne sont pas suffisamment documentés. Des études observationnelles suggèrent que la quétiapine à faible dose expose à un risque accru d'événements cardiovasculaires graves et de prise de poids, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.
Le guideline belge Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne[8] préconise en première intention une prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie. Selon ce même guideline, un traitement de courte durée avec un somnifère (benzodiazépine ou Z-drug) peut être envisagé chez les patients qui présentent une forme aiguë d'insomnie sévère associée à une souffrance importante. Le recours à la quétiapine comme somnifère est déconseillé dans le guideline belge.

Noms de spécialités:

- Quétiapine : Quetiapin(e) ; Seroquel® (voir le Répertoire)

Sources

1 Stolk LM. Quetiapine bij primaire slapeloosheid? Geneesmiddelenbulletin 2023;57:e2023.3.5.
2 Boussaidi M, Zweers P. Quetiapine als slaapmiddel: bijwerkingen die je wakker schudden. Pharmaceutisch Weekblad 2023;158:24-7.
3 Kanida T, Suchat P, Sompon T, et al. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial 2010.
4 De Crescenzo F, DAlò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2022;400:170-84. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9.
5 Højlund M, Andersen K, Ernst MT, et al. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. World Psychiatry 2022;21:444-51. http://dx.doi.org/10.1002/wps.21010.
6 Højlund M, Andersen K, Ernst MT, et al. Response to: The use of low-dose quetiapine does not necessarily increase the risk of major adverse cardiovascular events. Acta Neuropsychiatr 2023;35:3-4. http://dx.doi.org/10.1017/neu.2023.3.
7 Højlund M, Lund LC, Andersen K, et al. Association of Low-Dose Quetiapine and Diabetes. JAMA Netw Open 2021;4:e213209. http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3209.
8 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 Développement de Guides de pratique de Première ligne 2018.
9 Knuistingh Neven A, Lucassen P, Bonsema K, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61.

Focus

Vacciner les adultes contre le VRS ? Que dit le Conseil Supérieur de la Santé ?

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a publié le 21 septembre 2023 son**avis sur la vaccination contre le VRS (virus respiratoire syncytial) chez l'adulte** : Avis 9725 (septembre 2023).[1] Cet avis fait suite à la commercialisation en août 2023 d'**Arexvy®**, le premier vaccin contre le VRS en Belgique. Arexvy® est indiqué pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les adultes de 60 ans et plus [voir chapitre 12.1.1.17. du Répertoire].

Avis du CSS

Le Conseil Supérieur de la Santé conclut que la vaccination contre le VRS peut être proposée sur une base**individuelle** aux patients âgés de **plus de 60 ans présentant au moins un facteur de risque** de maladie grave due au VRS. L'avis ne recommande donc **pas de vaccination généralisée** de ce groupe cible**.** Les facteurs de risque de maladie grave due au VRS comprennent notamment les maladies pulmonaires chroniques, l'insuffisance cardiaque chronique, l'immunodéficience (voir
+ Plus d'infos pour la liste complète).

Facteurs de risque d'une maladie grave due au VRS, tels que définis dans l'Avis du CSS :

- maladies respiratoires chroniques (BPCO, asthme, bronchectasie, maladies pulmonaires interstitielles, insuffisance respiratoire chronique)
- insuffisance cardiaque chronique
- insuffisance rénale chronique
- diabète
- obésité
- immunodéficience, y compris les patients atteints d'un cancer solide ou d'une hémopathie maligne, utilisation de médicament immunosuppresseurs, transplantation d'organe solide, HCT allogénique
- patients institutionnalisés.

Cet avis peut être modifié en fonction de nouvelles données ou de la commercialisation de nouveaux vaccins contre le VRS.

Le CSS a formulé un avis prudent (« peut être proposée ») car plusieurs facteurs ont été pris en compte. D'une part, la morbidité et la mortalité associées à l'infection par le VRS sont élevées chez les patients présentant des facteurs de risque connus et il n'existe pas de traitement antiviral efficace. D'autre part, l'efficacité vaccinale sur les issues sévères, en particulier chez les patients fragiles, reste peu documentée (voir « Commentaires du CBIP »).

Les mois de septembre et d'octobre sont les mois privilégiés pour la vaccination, selon le CSS, compte tenu de l'épidémie saisonnière du VRS.

Quelques commentaires du CBIP

- **Arexvy®** confère une protection contre les infections à VRS : 82% contre les maladies des voies respiratoires inférieures dues au VRS et 94% contre les cas « sévères » de maladies des voies respiratoires inférieures dues au VRS. Ceci n'a toutefois été démontré que dans une seule étude randomisée, menée chez des personnes de 60 ans et plus, au cours d'une saison de VRS pendant la pandémie de COVID-19, avec peu de cas de VRS, tant dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo. Pour plus de détails, voir notre **rubrique « Nouveautés en première ligne » dans les Folia d'août 2023**. **D'importantes questions restent actuellement sans réponse :**
  - La **protection des personnes les plus à risque de développer une maladie grave due au VRS** (personnes âgées fragiles, immunodéprimées ou vivant dans une maison de soins) est peu ou pas documentée.
  - Les critères d'évaluation « maladies (graves) des voies respiratoires inférieures dues au VRS » sont définis sur la base d'un large éventail de signes et de symptômes cliniques. Les données disponibles **ne permettent pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès.**
  - L'étude s'est déroulée sur **1 saison de VRS** (avec un suivi d'environ 7 mois). Un suivi supplémentaire est nécessaire (et en cours) pour déterminer la durée de la protection et la nécessité d'une vaccination de rappel.
  - Le **profil d'innocuité** doit également être mieux cerné.
  - Arexvy® peut être administré de manière concomitante avec le vaccin de la grippe saisonnière. L'administration concomitante avec des vaccins autres que le vaccin de la grippe, notamment les vaccins contre la COVID-9 et les infections à pneumocoques, n'a pas été étudiée.

- Le **schéma vaccinal** comprend 1 dose. Le vaccin est **très coûteux** : 206,30 euros (non remboursé, situation au 01/10/2023).
- **D'autres vaccins contre le VRS** devraient être disponibles dans un avenir proche. Le vaccin Abrysvo® a également été autorisé au niveau européen pour protéger contre le VRS les personnes de 60 ans et plus, et protéger les nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois par vaccination maternelle pendant la grossesse (vaccin non disponible en Belgique au 01/10/2023). Les différents vaccins contre le VRS n'ont pas fait l'objet d'une étude comparative directe.

Noms des spécialités concernées :

- Vaccin contre le RSV: Arexvy® (voir Répertoire)

Sources

1 Conseil Supérieur de la Santé. Avis 725 - Vaccination contre le VRS (adultes) (septembre 2023).

Focus

Affections cutanées chroniques durant la grossesse et l'allaitement : comment les traiter en toute sécurité ?

Bien que la qualité de la peau peut s'améliorer ou rester stable durant la grossesse et l'allaitement, certaines pathologies préexistantes peuvent s'aggraver.

Cet article se base sur un article paru dans le *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB) en avril 2023 et est **adapté à la situation belge,** tout en se référant à nos sources habituelles concernant la grossesse et l'allaitement. Il concerne l'acné, l'eczéma et la dermatite de contact, le psoriasis et la rosacée[1].

Certains médicaments pris par **voie orale** sont **contre-indiqués** pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène. C'est notamment le cas des **rétinoïdes**, du **méthotrexate** et du **mycophénolate mofétil** (un immunosuppresseur).
En ce qui concerne les médicaments utilisés par **voie topique**, le risque de problèmes est très limité avec la plupart des médicaments en raison d'une concentration systémique faible.

Introduction

Les maladies chroniques cutanées peuvent s'améliorer ou rester stables durant la grossesse et l'allaitement. Cependant, il est également possible que ces affections cutanées se détériorent ou que de nouvelles affections apparaissent. Chez une femme qui souffre d'une maladie cutanée chronique et qui envisage une grossesse, il vaut mieux planifier la conception à un moment où la maladie est sous contrôle, avec un médicament sûr utilisé à la dose la plus faible possible[1].

Il est important de rappeler qu'avec la plupart des médicaments appliqués par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est très limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles. Lorsque le produit est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, aucun effet néfaste n'est attendu sur la grossesse ou l'enfant à naître.

L'eczéma et la dermatite atopique

Pour en savoir plus sur le traitement local de l'eczéma, lisez notre article Folia de janvier 2023 qui fait le point à ce sujet.

- L'eczéma se traite avant tout **localement**, avec une combinaison **d'émollients** et de **corticostéroïdes.**
- Les femmes souffrant d'eczéma modéré à sévère peuvent avoir recours à la **photothérapie par UVB**[1].
- Dans les formes sévères d'eczéma, un traitement local par immunomodulateurs de la classe des **inhibiteurs de la calcineurine** est parfois envisagé.
- Si le traitement local est insuffisant en cas d'eczéma sévère ou réfractaire, **l'azathioprine** ou la **ciclosporine** par voie orale peuvent être envisagées.
- Certains immunomodulateurs oraux (*abrocitinib, baricitinib, upadacitinib*) ont pour indication le traitement de l'eczéma modéré à sévère. Ils ne sont pas repris dans cet article car ils sont déconseillés durant la grossesse (voir 12.3. Immunomodulateurs).

Traitements locaux

Corticoïdes

L'utilisation de corticostéroïdes locaux durant la grossesse entraîne une faible absorption systémique, ce qui réduit le risque de problèmes avec les corticostéroïdes locaux durant la grossesse ou l'allaitement (voir 5.4. Corticostéroïdes). Ils peuvent donc être utilisés de façon sûre avant la conception, pendant la grossesse et durant l'allaitement, pour autant qu'ils sont utilisés durant la période la plus courte possible sur la plus petite surface possible, à la dose la plus faible possible.

Un **faible poids de naissance** et une **insuffisance surrénalienne** peuvent survenir chez le nouveau-né lors de l'utilisation par la mère de doses élevées ou de préparations puissantes à très puissantes, en cas d'application sur une peau abîmée ou sous pansement occlusif et en cas d'usage prolongé et sur de grandes surfaces. Lorsqu'une application prolongée et étendue d'une préparation puissante s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller la croissance de l'enfant à naître au cours de la grossesse. Après la naissance, il est recommandé de rechercher une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né (voir 15.2 Corticostéroïdes).

Chez la femme enceinte, on utilisera donc des **préparations peu puissantes pendant la durée la plus courte possible et sur la surface la plus petite possible**[2].

Immunomodulateurs

Il existe peu de données sur l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine en application locale,*le pimécrolimus et le tacrolimus*, pendant la grossesse et l'allaitement. Il n'est donc pas possible de se prononcer définitivement sur leur sécurité d'emploi durant la grossesse. Néanmoins ces immunomodulateurs topiques (pimécrolimus, tacrolimus) sont *considérés comme relativement sûrs* pendant la grossesse, s'ils sont utilisés avec précaution et sur de petites surfaces[1] (voir 15.11. Immunomodulateurs).
Comme avec la plupart des médicaments utilisés par voie topique, le risque de problèmes pendant la grossesse et l'allaitement est limité, en raison de leurs concentrations systémiques faibles.

- *Grossesse* : aucune étude n'a été menée sur l'utilisation du pimécrolimus et du tacrolimus durant la grossesse. Cependant, les études menées chez les femmes non enceintes montrent que l'absorption par la peau intacte est faible (ce qui n'est pas exactement le cas en cas d'eczéma, l'absorption peut donc être plus élevée en cas d'eczéma). Les immunomodulateurs topiques peuvent être utilisés de manière **limitée** pendant la grossesse.
- *Allaitement* : aucune étude n'a été menée sur l'utilisation du pimécrolimus et du tacrolimus durant l'allaitement. Cependant, l'absorption limitée par voie topique rend peu probable le risque d'effets indésirables chez l'enfant allaité.[2] La quantité de tacrolimus ingérée via le lait étant très faible, les concentrations sanguines de tacrolimus sont indétectables chez les enfants allaités. Au vu de ces éléments, l'utilisation de tacrolimus par voie locale semble **possible** durant l'allaitement.[2,4,6]

Photothérapie UVB

La photothérapie à ultraviolets B (UVB) est considérée comme sûre durant la grossesse et l'allaitement. La photothérapie est utilisée 2 à 3 fois par semaine, en cas d'eczéma modéré à sévère.[1] En effet, la photothérapie UVB à spectre étroit, sans administration de médicaments photosensibilisants, ne semble pas exposer à un risque particulier en cas de grossesse.[7]

- La photothérapie UVB pour l'eczéma n'est pratiquement plus utilisée en Belgique.
- En cas de photothérapie UVB et de grossesse, il peut être judicieux de recommander une supplémentation en acide folique, car la photothérapie UVB abaisse les taux de folates.[8,9]

Traitements systémiques

Immunomodulateurs systémiques

L'azathioprine et la ciclosporine sont compatibles avec la grossesse et l'allaitement, selon l'article du *Drug and Therapeutics Bulletin* sur lequel nous nous basons.

Azathioprine

Dans les guides de pratique clinique belges, l'azathioprine est réservée aux formes très sévères d'eczéma.

- *Grossesse* : aucun effet tératogène n'a été mis en évidence avec l'azathioprine. Cependant, elle est déconseillée durant le 3ème trimestre de la grossesse en raison du risque de myélosuppression chez l'enfant et du risque d'infection à CMV chez le nouveau-né.[6] Si le traitement à l'azathioprine est essentiel pour la santé de la femme, le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse (voir 12.3.1.2. Azathioprine).
- *Allaitement :* la quantité de métabolites de l'azathioprine qui se retrouve dans le lait maternel est très faible ou non détectable. À ce jour, aucun effet indésirable sur l'enfant allaité n'a été rapporté. Au vu de ces données, l'allaitement semble possible et compatible avec un traitement par l'azathioprine[2, 5, 6].

Ciclosporine

Dans les guides de pratique clinique belges, la ciclosporine est réservée aux formes très sévères d'eczéma.

- *Grossesse* : l'utilisation durant la grossesse expose le nouveau-né à un risque accru d'infections (surtout infection à CMV) suite à une hypoplasie médullaire.
- *Allaitement* : l'utilisation de ciclosporine pendant la période d'allaitement peut avoir des effets néfastes chez l'enfant. (voir 12.3.1.4.1 Ciclosporine).

Risques liés à l'acide mycophénolique

L'acide mycophénolique est **contre-indiqué** durant la grossesse et l'allaitement.

- *Grossesse* **: l'acide mycophénolique est contre-indiqué durant la grossesse** en raison d'un effet **tératogène**, **abortif** et **mutagène**.

En cas d'utilisation chez la femme, une contraception fiable (de préférence une double contraception) est d'ailleurs recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après son arrêt.[1] Les hommes doivent utiliser un **préservatif** pendant leur traitement par l'acide mycophénolique et jusqu'à **90 jours après l'arrêt de leur traitement**, en raison d'un risque potentiel d'effet génotoxique (voir 12.3.1.6. Acide mycophénolique).

- *Allaitement* : il existe un risque théorique d'accumulation du médicament chez le nouveau-né allaité. Ce risque peut s'expliquer par le fait que l'acide mycophénolique est un médicament avec une longue demi-vie d'élimination et qui est métabolisé par glucuronoconjugaison hépatique. L'utilisation du mycophénolate n'est donc **pas compatible** avec l'allaitement[4,6].

L'acné

Les agents non antibiotiques, tel que le benzoyle peroxyde, constituent le traitement de base de tout type d'acné. L'acné comédonique n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques.
Un **antibiotique local** (érythromycine ou clindamycine) en association avec du **benzoyle peroxyde** peut être proposé durant la grossesse.[1] En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère, le guide BAPCOC recommande l'utilisation d'azithromycine ou de doxycycline, si un traitement oral est nécessaire. Leur utilisation durant la grossesse est discutée ci-dessous.

Traitements locaux

Benzoyle peroxyde

- *Grossesse* : les données concernant l'utilisation de benzoyle peroxyde durant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.5.1. Benzoyle peroxyde). L'utilisation de benzoyle peroxyde est donc envisageable quel que soit le terme de la grossesse.
- *Allaitement* : son utilisation au cours de l'allaitement est également considérée à faible risque, et est donc possible durant toute la durée de l'allaitement[4].

Antibiotiques

- *Grossesse* : les données sur l'utilisation de la clindamycine et de l'érythromycine par voie topique pendant la grossesse sont **rassurantes** (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.5.2. Antibiotiques à usage local).
- *Allaitement* :
  - L'ingestion d'érythromycine via le lait maternel est très faible et il est peu probable qu'elle produise des effets indésirables. L'utilisation durant l'allaitement est donc possible.[2, 4]
  - En raison du passage systémique très faible de la clindamycine par voie cutanée, son utilisation pendant l'allaitement est possible. [2, 4]

Rétinoïdes

- *Grossesse*: les données cliniques suggèrent que les risques liés aux rétinoïdes à usage local (adapalène, trétinoïne, trifarotène) sont probablement limités, leur absorption étant très faible. Par contre dans le RCP, les rétinoïdes locaux sont contre-indiqués pendant la grossesse par prudence. Il n'existe pas de « programme de prévention de la grossesse » (PPP) pour les rétinoïdes à usage local (voir 15.5.4. Rétinoïdes à usage local).
- *Allaitement*: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations)[2, 4]

Traitement systémiques

Rétinoïdes

Rétinoïdes

- *Grossesse* : les rétinoïdes sont **contre-indiquées durant la grossesse et chez les femmes qui envisagent une grossesse, en raison de leur effet hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central)** (voir 15.5.6. Isotrétinoïne).[4, 5]

L'acitrétine et l'isotrétinoïne ne peuvent pas être utilisées chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, à moins qu'elles répondent aux conditions d'un programme de prévention de la grossesse (PPP). Ce programme comprend notamment des exigences concernant la contraception et les tests de grossesse (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois après la fin du traitement pour l'isotrétinoïne, pendant 3 ans pour l'acitrétine). L'isotrétinoïne et l'acitrétine ne peuvent pas être manipulées, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse**.** [Voir Folia de février 2019].

- *Allaitement* : l'isotrétinoïne et l'acitrétine sont **contre-indiquées** pendant la période d'allaitement.[2,4]

Antibiotiques

Tétracyclines

- *Grossesse* : l'utilisation de tétracyclines au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative. L'utilisation des tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est **contre-indiquée** (voir 11.1.3. Tétracyclines).
- *Allaitement* : il est préférable d'éviter toute utilisation prolongée de tétracyclines, comme c'est le cas dans le cadre de l'acné.[2,4]

Néomacrolides

- *Grossesse* : les données concernant l'utilisation d'azithromycine durant la grossesse sont rassurantes. Son utilisation est donc possible, quel que soit le terme de la grossesse.[2,4]
- *Allaitement* : l'utilisation des néomacrolides durant l'allaitement est probablement sûre. En effet, la quantité de principe actif qui passe dans le lait maternel est très faible. Il est peu probable que ces quantités aient un effet néfaste sur le nourrisson.[2,4]

Le psoriasis

Le traitement du psoriasis est globalement le même qu'en dehors d'une grossesse et dépend de la sévérité du psoriasis et du stade de la grossesse[1] [voir également 15.7. Psoriasis et Folia mars 2018].

- Le psoriasis léger à modéré se traite avant tout localement, avec une combinaison **d'émollients** et de **corticostéroïdes locaux** (voir *Corticoïdes locaux* ci-dessus).
- Le traitement par **photothérapie UVB** peut être utilisé en deuxième intention sans danger chez la femme enceinte ou allaitante[4] (voir *Photothérapie UVB* ci-dessus). La **photothérapie UVA** avec des psoralènes est utilisée pour le traitement du psoriasis mais l'utilisation des psoralènes est déconseillée durant la grossesse.
- Un traitement par **anti-TNF** peut être envisagé chez les femmes ne répondant pas aux traitements locaux et à la photothérapie, ou chez les femmes atteintes d'un psoriasis sévère réfractaire.
- Dans l'article du DTB, l'utilisation **d'acide salicylique** et de dérivés de la **vitamine D** n'a pas été abordée.

Traitements locaux

Corticoïdes

Les corticostéroïdes locaux peuvent être utilisés de façon sûre avant la conception, pendant la grossesse et durant l'allaitement, pour autant qu'ils sont utilisés durant la période la plus courte possible sur la plus petite surface possible, à la dose la plus faible possible (voir *Corticoïdes locaux* ci-dessus).

Acide salicylique et dérivés de la vitamine D

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des analogues de la vitamine D durant la grossesse (peu ou pas d'informations) (voir 15.7.1. Analogues de la vitamine D).
- Les données concernant l'utilisation de l'acide salicylique sur de petites surfaces et pour une courte durée pendant la grossesse sont rassurantes (pas d'indice univoque d'anomalies congénitales ou d'autres effets néfastes chez l'enfant d'après des études ou d'après l'expérience pratique) (voir 15.7.2. Corticostéroïdes + acide salicylique).

Traitements systémiques

Immunomodulateurs

- *Grossesse* : lorsqu'un immunomodulateur est utilisé pour le traitement du psoriasis durant la grossesse, la littérature semble favorable à l'utilisation d'un inhibiteur du TNF plutôt qu'un inhibiteur des interleukines en raison d'une plus large expérience d'utilisation durant la grossesse.[1]
  L'expérience a montré des résultats rassurants, surtout pour **l'adalimumab** et le **certolizumab** (voir 12.3.2.1. Inhibiteurs du TNF).
  - En raison d'un risque d'immunosuppression chez le nouveau-né exposé in utero à un inhibiteur du TNF pendant le troisième trimestre, un arrêt de traitement peut être envisagé avant le troisième trimestre si la maladie est en rémission et que le risque de rechute est faible.
  - Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, **la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois** (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson

sont indétectables.
- Il n'est pas recommandé d'administrer un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

Méthotrexate

- *Grossesse :* **Le méthotrexate est contre-indiqué durant toute la durée de la grossesse, même aux faibles doses,** en raison d'un risque de malformations congénitales et d'avortements[1].

> Une contraception est nécessaire pendant toute la durée du traitement et pendant six mois après son arrêt.
> En raison de l'effet mutagène sur le sperme, le RCP recommande par prudence d'éviter toute conception jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement de l'homme. Les données cliniques sont toutefois rassurantes en ce qui concerne la tératogénicité ou le risque de cancer en cas de poursuite du traitement chez l'homme.

- *Allaitement* : le passage du méthotrexate dans le lait maternel est faible. Cependant, il reste longtemps dans l'organisme, en particulier chez le nouveau-né. Le méthotrexate, même à faible dose, est donc **contre-indiqué durant l'allaitement**[4,6]. (voir 9.2.1. Méthotrexate)

Psoralènes et photothérapie UVA

- *Grossesse* : par mesure de précaution, l'utilisation de PUVA et de psoralènes est **déconseillée** pendant la grossesse (voir 15.7.5. Psoralènes).
- *Allaitement* : l'allaitement est **contre-indiqué** en raison d'une phototoxicité chez l'enfant allaité (voir 15.7.5. Psoralènes).

La rosacée

La prise en charge de la rosacée pendant la grossesse est globalement la même qu'en dehors d'une grossesse, malgré quelques mises en garde importantes[1].

- Un **traitement local par métronidazole** ou **acide azélaïque** est proposé pour la prise en charge de la rosacée durant la grossesse et l'allaitement. Il s'agit des options les mieux fondées dans la rosacée papulopustuleuse, même en dehors de la grossesse. Les différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité ne sont pas claires.
- L'utilisation **d'ivermectine par voie locale** durant la grossesse et l'allaitement est peu documentée[1] (voir 15.6. Rosacée).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la **brimonidine** par voie locale durant la grossesse et l'allaitement. Elle n'est donc généralement pas utilisée dans le cadre de la rosacée durant la grossesse et l'allaitement[1,3] (voir 15.6. Rosacée).
- L'azithromycine par voie orale est proposée dans le *Drug and Therapeutics Bulletin* comme alternative en cas de réponse insuffisante au traitement local[1]. Les données concernant l'utilisation d'azithromycine durant la grossesse sont rassurantes. Son utilisation est donc possible, quel que soit le terme de la grossesse.[2,4]
- L'utilisation de la tétracycline et doxycycline pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse est **contre-indiquée**. L'utilisation au cours du premier trimestre n'est acceptable que pour des raisons impératives ou en l'absence d'alternative (voir 11.1.3. Tétracyclines).

Traitements locaux

Métronidazole

- *Grossesse* : les données concernant le métronidazole par voie locale durant la grossesse sont nombreuses et **rassurantes** (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.6. Rosacée). Le métronidazole par voie locale peut donc être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.
- *Allaitement* : en raison du faible passage systémique du métronidazole par voie cutanée, son utilisation durant l'allaitement est possible.[2,4]

Acide azélaïque

- *Grossesse* : les données concernant l'utilisation locale d'acide azélaïque durant la grossesse sont **rassurantes** (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources) (voir 15.5.3. Acide azélaïque). Il peut donc être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.
- *Allaitement* : l'utilisation d'acide azélaïque durant l'allaitement est possible en raison d'un passage systémique faible[2,4]

Ivermectine

- *Grossesse* : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (peu ou pas d'informations) (15.6. Rosacée).[2, 4]

- *Allaitement* : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant l'allaitement (peu ou pas d'informations)[2, 4]

Noms des spécialités concernées :

- Acide azélaïque: Skinoren® (voir Répertoire).
- Acide mycophénolique : Cellcept®, Mycophenolat Mofetil Sandoz®, Myfenax®, Myfortic® (voir Répertoire).
- Acitrétine : Neotigason® (voir Répertoire).
- Adalimumab : Amgevita®, Hykyndra®, Huilo®, Humira®, Hyrimoz®,Idacio®, Imraldi®, Yuflyma® (voir Répertoire).
- Azathioprine : Azathioprin(e), Imuran® (voir Répertoire).
- Benzoyle peroxyde: Benzac®, Pangel® (voir Répertoire).
- Ciclosporine : Neoral-Sandimmun®, Sandimmun® (voir Répertoire).
- Certrolizumab : Cimzia® (voir Répertoire).
- Isotrétinoïne : Isocural®, Isosupra®, Isotrétinoïne EG®, Roaccutane® (voir Répertoire).
- Ivermectine: Soolantra® (voir Répertoire).
- Méthotrexate: Ledertrexate® (voir Répertoire).
- Métronidazole: Rozex® (voir Répertoire).
- Pimécrolimus: Elidel® (voir Répertoire).
- Tacrolimus: Protopic®, Takrozem® (voir Répertoire).

Sources

1 De Caux, D., Mariappa, G., Perera, G., & Girling, J. (2023). Prescribing for pregnancy: chronic skin diseases. Drug and Therapeutics Bulletin, 61(4), 55-60.

2 LAREB

3 Kurver M, Van Putten S, Verduijn.NHG behandelrichtlijnen " Rosacea". Publié: septembre 2020 ; dernière mise à jour : mai 2022.

4 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (France): Le CRAT

5 NICE, Acne vulgaris: management, https://www.nice.org.uk/guidance/ng198

6 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Editie 12, 2022 (online, payant)

7 Patients atteints d'eczéma atopique, *La Revue Prescrire* 2023.

8 Zhang M, Goyert G, Lim HW. Folate and phototherapy: What should we inform our patients? J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):958-964. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.016.

9 Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. Arch Dermatol. 2012 Jan;148(1):132-3. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1614.

Lu pour vous

Opioïdes dans les lombalgies et cervicalgies aiguës : pas de supériorité par rapport au placebo

Message clé

- Selon les résultats de l'étude OPAL[1], parue dans le journal *The Lancet* en juillet 2023, les opioïdes n'ont pas démontré une efficacité supérieure en comparaison au placebo dans le traitement des lombalgies et cervicalgies aiguës non spécifiques. De plus l'étude montre que l'usage des opioïdes prévu à court terme peut mener à une consommation à long terme avec risque de mésusage. En effet, l'étude montre, qu'après 52 semaines de suivi, ce risque est doublé avec les opioïdes.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Les lombalgies et cervicalgies aiguës (< 3 mois) sont fréquentes au sein de la population[2,3].

> On estime qu'en Belgique, 70% des adultes vont souffrir de lombalgies au moins une fois dans leur vie[2]. 12% de la population ont déclaré avoir souffert de lombalgies et 7,8% de cervicalgies dans le courant de l'année 2018[4].

- Les opioïdes ont une place limitée dans le traitement de ces douleurs [voir Folia février 2018]. Aussi, comme évoqué dans les Folia de juillet 2023, on sait que l'utilisation d'opioïdes a augmenté ces dernières années [voir Folia juillet 2023]. Il est donc important de disposer de données évaluant leur efficacité et leur sécurité dans le traitement des douleurs telles que les lombalgies aiguës. Il existe peu d'études sur l'efficacité des opioïdes contre la douleur aiguë en général. On dispose d'études sur les douleurs chroniques, sans preuve d'efficacité des opioïdes à long-terme.[5,8]
- L'étude OPAL, est la première étude indépendante évaluant l'efficacité des opioïdes en comparaison à un placebo dans le cadre du soulagement des lombalgies et cervicalgies aiguës non spécifiques.

> A l'inverse des lombalgies et cervicalgies spécifiques (liées à un cancer, à une fracture, à un rhumatisme ou à une infection par exemple), les lombalgies et cervicalgies non spécifiques (ou communes) n'ont pas de cause identifiable.

- Cette étude évalue également les risques quant à leur usage à court terme (apparition d'effets indésirables) et à long terme (risques de mésusage). Cela peut être intéressant sachant qu'une utilisation initialement prévue à court terme peut parfois mener à un usage à long terme[5].

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude multicentrique réalisée en **intention de traiter**, **randomisée** et **contrôlée,** en **triple aveugle**, qui a comparé les opioïdes au placebo. La durée du traitement prévue dans le protocole était de maximum 6 semaines. Les participants avaient ensuite la possibilité de continuer leur traitement si le médecin le jugeait nécessaire. Les participants ont été suivis durant 52 semaines.
- L'étude a été menée chez des participants australiens adultes (≥18 ans), présentant des cervicalgies et/ou lombalgies aiguës (< 3 mois) non spécifiques.

> – Les participants devaient souffrir de lombalgies et/ou de cervicalgies (au moins d'intensité modérée) depuis maximum 12 semaines au moment de l'étude. Cette période devait être précédée d'au moins 1 mois sans épisode douloureux.
> – Les participants ne devaient pas avoir pris d'opioïde (pour l'épisode douloureux évalué lors de l'étude) équivalent à 15mg ou plus de morphine pendant ≥ 5 jours.

- Les participants ont été répartis aléatoirement, soit dans le groupe recevant le placebo, soit dans le groupe recevant un traitement par opioïdes (association fixe de 5 mg d'oxycodone + 2,5 mg de naloxone à libération prolongée 2x/jour, la posologie pouvait être augmentée jusqu'à 10 mg d'oxycodone + 5 mg de naloxone 2x/jour). Les 2 groupes ont également reçu des recommandations non pharmacologiques.

> Les recommandations non pharmacologiques consistaient à rassurer les patients quant à l'évolution positive de leurs douleurs, à conseiller de garder une activité physique adaptée et à éviter de rester au lit. Si nécessaire, un analgésique non-opioïde pouvait être ajouté dans les deux groupes.

- Les auteurs ont sélectionné l'oxycodone en raison du profil de prescription en Australie. Son association à la naloxone avait pour objectif de limiter l'apparition de constipation et donc le risque que les participants découvrent le traitement reçu (association oxycodone + naloxone, voir 8.3.2 Associations).
- Le **critère de jugement primaire** était l'évaluation de l'intensité de la douleur après 6 semaines de traitement. Cette évaluation a

été réalisée sur base de l'échelle numérique « Brief Pain Inventory » allant de 0 à 10, suivant un questionnaire complété par les participants. Une amélioration d'1 point a été définie comme étant la différence minimale cliniquement pertinente.
- Les **critères de jugement secondaires** étaient l'évaluation de l'apparition d'effets indésirables et du risque de mésusage. L'évolution de la qualité de vie (physique et mentale), du temps de guérison et de la condition physique ont également été évalués.

  Le mésusage a été défini comme un score étant ≥ 9 sur l'échelle d'auto-évaluation « Current Opioid Misuse Scale », dont le score total peut varier de 0 à 68.

- La compliance des participants a été évaluée via un journal de médication complété pendant l'étude et permettant de comparer leurs prises médicamenteuses par rapport aux données de prescription du médecin.

Résultats en bref

- L'étude a été menée chez 346 participants (moyenne d'âge 44,7 ans). Le taux d'abandons de l'étude était de 11% après 6 semaines et de 26% après 52 semaines. Ce taux est comparable entre les 2 groupes.
- Au début de l'étude, l'intensité de la douleur était de 5,7 dans le groupe opioïde et de 5,6 dans le groupe placebo. Après 6 semaines de traitement, l'intensité de la douleur était de 2,78 dans le groupe opioïde et de 2,25 dans le groupe placebo. La différence entre les 2 groupes (0,53) n'est pas statistiquement significative (IC à 95% -0,00 à 1,07 ; p=0,051).
  A 52 semaines, l'intensité de la douleur était de 2,37 dans le groupe opioïde et de 1,81 dans le groupe placebo. Cette différence est, en revanche, statistiquement significative, en faveur du placebo (IC à 95% 0,02 à 1,11; p=0,041) . Cependant, cette différence n'est pas cliniquement pertinente.
- 30% du groupe placebo vs. 35% du groupe opioïde ont fait état d'au moins un effet secondaire.

  Les principaux effets secondaires rapportés étaient similaires dans les 2 groupes : nausées, vomissements, maux de tête, vertiges et somnolence.
  7,5% du groupe opioïde ont déclaré être constipés contre 3,5% pour le groupe placebo.

- A 12 et 26 semaines, les auteurs n'ont pas observé de différence en ce qui concerne le mésusage des traitements. En revanche, à 52 semaines, le risque est doublé pour le groupe opioïde (20%) en comparaison au groupe placebo (10%). La différence est statistiquement significative
  (p=0,049).
- Concernant l'évaluation de la qualité de vie, du temps de guérison et de la condition physique, il n'y avait soit aucune différence entre les 2 groupes, soit une petite différence en faveur du placebo.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne la prise concomitante d'analgésiques non-opioïdes durant l'étude. Le groupe placebo n'a donc pas pris davantage d'analgésiques par rapport au groupe opioïde.

Limites de l'étude

- Lors de la première récolte des résultats à 6 semaines, 25% des données étaient manquantes. Cela a diminué par conséquent la puissance de l'étude et a pu mener à un risque de biais.
- Seulement 58% des participants ont enregistré leur compliance. Parmi ces 58%, un peu plus de la moitié seulement était réellement compliante (c'est-à-dire ≥ 80% du traitement prescrit étant pris). Cependant, il n'y a pas de différence de compliance entre les 2 groupes et par conséquent, on pourrait considérer que cela reflète la réalité quotidienne.

Commentaire du CBIP

- Il s'agit de la première RCT , indépendante, évaluant l'efficacité des opioïdes face à un placebo dans le cadre des lombalgies et des cervicalgies aiguës.
- Selon le guideline du KCE sur les douleurs lombaires et radiculaires[5], il n'y a aucune donnée probante quant à leur usage dans le traitement des lombalgies aiguës, mais, selon les experts, un opioïde léger peut être envisagé si les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont déconseillés pour un patient ou mal tolérés. Sa prise doit être à la posologie la plus faible possible et à la durée la plus courte possible en raison du risque de mésusage et de dépendance qu'il peut entraîner [voir Folia février 2018 ; pour le positionnement des opioïdes dans les douleurs lombaires aiguës, voir 8.1 Approche médicamenteuse de la douleur et de la fièvre).
- Il est utile de rappeler que, toujours selon le guideline du KCE[5], les premières mesures à prendre sont non pharmacologiques. En effet, bien souvent, ces douleurs évoluent de façon spontanée et favorable en quelques jours voire semaines. Ces mesures consistent donc à rassurer le patient et à l'encourager de rester actif. Si le médecin estime qu'un traitement médicamenteux est

nécessaire (en fonction de l'intensité de la douleur et/ou de la préférence exprimée par le patient), le guideline donne la priorité aux AINS (en prenant en compte les facteurs de risques de chaque patient). La durée du traitement par AINS devra être la plus courte possible, en raison de leurs effets indésirables possibles. Dans le traitement de ces douleurs, le paracétamol seul n'est pas suffisamment efficace chez la majorité des personnes [voir Folia février 2018]. Il pourrait cependant être essayé, à raison d'1g 4 fois par jour (posologie en l'absence de facteurs de risque), son profil de sécurité étant plus favorable que les AINS.

- Malgré que l'oxycodone, considérée comme opioïde puissant, ne soit donc pas recommandée par ce guideline pour le traitement des lombalgies et cervicalgies aiguës, les résultats de cette étude sont intéressants. En effet, au cours de ces dernières années, l'oxycodone faisait partie des 5 opioïdes les plus consommés en Belgique[7]. Bien que davantage d'études devraient être réalisées afin d'étayer ces résultats, l'étude OPAL semble montrer que les opioïdes puissants ne sont également pas plus efficaces qu'un placebo dans le traitement de ces douleurs. De plus, ils sont plus à risque (risque doublé dans l'étude discutée dans cet article) de provoquer un mésusage et une dépendance à long terme.

Noms de spécialités :

- Oxycodone + Naloxone: Targinact® (Voir répertoire)

Sources

1 Jones CMP et al. OPAL Investigators Coordinators. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2023 Jul 22; 402(10398):304-312. Erratum in: Lancet. 2023 Aug 19; 402(10402):612. Doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00404-X

2 Société scientifique de médecine générale (SSMG). Lombalgies. https://www.ssmg.be/avada_portfolio/les-lombalgies/

3 World Health Organization (WHO). Low back pain. 2023 June 19https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain#:~:text=An%20estimated%20619%20million%20people,on%20individuals%20and%20on%20societies

4 Sciensano. Non-communicable Diseases: Musculoskeletal disorders, Health Status Report, 2022 Dec 15, Brussels, Belgium. https://www.healthybelgium.be/en/health-status/non-communicable-diseases/musculoskeletal-disorders

5 Sullivan Mark D, Ballantyne Jane C. Comment. Randomised trial reveals opioids relieve acute back pain no better than placebo. 2023 july 22; 402(10398); p267-269. Doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00671-2

6 Van Wambeke et al. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires. KCE Reports 287Bs. 2017. D/2017/10.273/34. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_287B_Douleurs_lombaires_et_radiculaires_Resume1.pdf

7 Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Rapport annuel 2017. Antidouleurs : Notre analyse à propos de l'usage inquiétant de 5 opioïdes (hors hospitalisation). Dernière mise à jour 9 juillet 2018. https://www.inami.fgov.be/fr/publications/ra2017/themes/Pages/antidouleurs.aspx

8 National Institute For Health and Care Excellence (NICE). Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. Nice Guideline. 2021 april 7. https://www.nice.org.uk/guidance/ng193

Lu pour vous

L'acide hyaluronique dans l'arthrose de genou ?

Message clé

Chez les patients souffrant d'arthrose du genou, une synthèse méthodique récente avec méta-analyse confirme que l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique n'apporte pas de bénéfice cliniquement pertinent[1].

Qu'entend-t-on par viscosupplémentation ?

La viscosupplémentation (VS) se fait par injection intra-articulaire d'acide hyaluronique, une substance naturellement présente dans divers types de tissus conjonctifs tels que la peau, l'humeur vitrée, le cartilage du nez et la synovie. En cas d'arthrose, la concentration en acide hyaluronique dans le liquide synovial diminue[2,3].
L'arthrose du genou (syn. gonarthrose) est une maladie chronique dégénérative pouvant entrainer des douleurs aux genoux et une limitation fonctionnelle. Avec ses propriétés de chondro-protection, l'acide hyaluronique injecté soulagerait à la fois la douleur et faciliterait la cicatrisation des fissures cartilagineuses[1,4].
Depuis plus de 50 ans, la VS est utilisée comme traitement symptomatique de l'arthrose du genou. Pourtant, son efficacité et sa sécurité font l'objet de nombreux débats depuis la publication d'une première étude clinique au début des années 70[1,2].
Les premiers produits à base d'acide hyaluronique étaient d'origine aviaire (extrait de crêtes de coq). Cette source d'extraction étant potentiellement allergène, un procédé de fabrication synthétique (par fermentation bactérienne) est aussi utilisé[3].
Sur le plan chimique, l'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane caractérisé par la répétition de deux unités de base (l'acide D-glucuronique et la N-acétylglucosamine), ce qui confère au liquide synovial des propriétés visqueuses et élastiques. D'une marque à l'autre, les poids moléculaires de ces produits ainsi que leur viscosité sont très variables, ce qui influence leur fréquence d'injection[5].

Protocole de l'étude

- Cette synthèse méthodique avec méta-analyse identifie 169 études randomisées, ou quasi-randomisées, publiées ou non, dont au moins 75% des participants ont une gonarthrose clinique ou radiologique (voir « plus d'infos »). Les études comparent un dérivé ou une préparation d'acide hyaluronique par injection intra-articulaire versus un placebo (solution saline ou une préparation avec des concentrations négligeables d'acide hyaluronique) ou aucune intervention. Ces études comportent au moins un des trois critères d'évaluation recherchés (douleur, capacité fonctionnelle, ou évènements indésirables graves). Seules les études avec un nombre important de patients (≥ 100 par groupe), randomisées et avec groupe témoin recevant un placebo, ont été incluses dans la méta-analyse (voir « plus d'infos »).
- Le critère d'évaluation primaire est l'intensité de la douleur. Les critères d'évaluation secondaires sont la capacité fonctionnelle et les évènements indésirables graves. La douleur globale ou la douleur à la marche est notée par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) ou mesurée au moyen des échelles standardisées que sont le « WOMAC pain » ou le « Lequesne Index ». La capacité fonctionnelle est mesurée via les scores « WOMAC function » ou « Lequesne Index ». La différence de douleur et de capacité fonctionnelle entre les groupes placebo et interventionnel est exprimée par une différence moyenne standardisée (DMS). La DMS devait être d'au moins -0,37 pour être jugée cliniquement pertinente par les auteurs. Les évènements indésirables graves sont exprimés en risque relatif.
- Sont notamment considérés comme évènements indésirables graves : tout évènement nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, tout évènement entraînant une incapacité majeure ou durable, et tout évènement fatal ou potentiellement fatal.

  - Quelques chiffres sur les 169 études (21 163 participants) identifiées : la médiane de la taille des échantillons est de 92 participants (écart interquartile 50 - 165). Le follow-up médian des études est de 24 semaines (8,6 - 27). L'âge médian des participants masculins est de 61 ans (58 - 64), et des participantes féminines de 62 ans (54 - 71). Le bénéfice clinique de la VS est le plus souvent constaté dans des études ouvertes (93 études comme complément d'un traitement standard comparé à un traitement standard seul), suivi par des études contrôlées par placebo (76 études).
  - Les études incluses dans la méta-analyse sont au nombre de 25 avec uniquement des RCT de plus de 100 participants. Les 9 423 participants ont un âge moyen de 62 ans. La durée médiane du suivi après la dernière injection est de 13 semaines pour la douleur et de 12 semaines pour la capacité fonctionnelle. Le nombre médian d'injections par cycle était de 3, tant pour le critère de l'intensité de la douleur que pour celui de la capacité fonctionnelle. La plupart des études comporte un cycle.

Résultats en bref

- La VS entraine :
  - une réduction cliniquement non pertinente de la **douleur** liée à l'arthrose du genou, par rapport au placebo (voir « plus d'infos »),
  - une amélioration cliniquement non pertinente de la **capacité fonctionnelle** du genou, par rapport au placebo (voir « plus d'infos »),
  - un risque statistiquement significatif plus élevé d'**évènements indésirables**, par rapport au placebo (voir « plus d'infos »). La plupart des publications ne mentionnent pas de détails et les auteurs se contentent d'indiquer qu'il n'y a pas d'association avec l'intervention.
- Selon les auteurs de la synthèse, le risque de biais était faible dans la plupart des RCT.

  - Le critère de la *douleur* est analysé dans 24 études contrôlées par placebo (8 997 participants randomisés). Elles indiquent que la VS entraîne une légère réduction de la douleur liée à l'arthrose du genou par rapport au placebo, cliniquement non pertinente (DMS -0,08, 95% IC -0,15 à -0,02), la différence étant nettement inférieure au seuil de pertinence clinique. Cette diminution de douleur correspond à une réduction de -2,0 mm (95% IC -3,8 à -0,5 mm) sur une échelle visuelle analogique de 100 mm, comparé au placebo.
  - Le critère de la *capacité fonctionnelle* est analysé dans 19 études contrôlées par placebo (6 307 participants randomisés). D'après ces études, la VS est associée à une légère amélioration du niveau fonctionnel du genou, mais cliniquement non pertinente (DMS -0,11, IC à 95% de -0,18 à -0,05).
  - Les évènements *indésirables graves* ont été analysés sur base de 15 larges études contrôlées par placebo (6 462 participants randomisés). La VS est associée à un risque statistiquement significatif plus élevé d'évènements indésirables par rapport au placebo (risque relatif 1,49, IC à 95% de 1,12 à 1,98). Au total, 3,7% des patients recevant une VS et 2,5% des patients recevant le placebo ont souffert d'un évènement indésirable grave. La plupart des publications ne mentionnent pas de détails et les auteurs se contentent d'indiquer qu'il n'y a pas d'association avec l'intervention.

Discussion

- Cette synthèse méthodique apporte des preuves de haute qualité sur l'absence de bénéfice cliniquement pertinent de la VS chez les patients souffrant d'arthrose du genou, et sur l'association entre la VS et le risque d'évènements indésirables graves, par rapport au placebo. Cette étude systématique contient 80 études en plus (8 796 participants) qu'une revue importante publiée en 2012[6]. Cette augmentation spectaculaire du nombre d'études soulève des questions d'ordre éthique, vu qu'il existait déjà suffisamment de preuves pour réfuter les avantages de la VS.
- Cette synthèse méthodique inclue des études publiées et non publiées. Une lacune des synthèses précédentes était qu'elles n'incluaient pas les études non publiées. Ce biais de publication peut expliquer les résultats plus positifs de ces synthèses.[6,10]
- Une limite de cette synthèse méthodique est que les critères d'exclusion n'apparaissent pas clairement dans la publication, ni dans les annexes. L'origine de l'acide hyaluronique varie aussi d'une étude à l'autre. Aucune information détaillée nous est donnée au sujet des évènements indésirables. Il est plausible que le risque accru d'évènements indésirables liés à la VS soit plus marqué en pratique courante, car elle concerne des patients plus fragiles que dans les études cliniques.

Conclusion et ce que les recommandations disent

- Les résultats de cette publication ne soutiennent pas l'utilisation de la VS pour soulager les symptômes liés à l'arthrose du genou. Sur le plan international, les guidelines les plus récentes ne sont pas unanimes. Du côté anglais (recommandations du NICE) et américain (recommandations de l'AAOS et de l'ACR), les guidelines recommandent de ne pas pratiquer ce type d'injection chez les patients souffrant d'arthrose du genou. Par contre, la société internationale OARSI le recommande[3,8].
- En Belgique, la plupart des dérivés de l'acide hyaluronique sont en vente libre sous forme de dispositif médical. Ce statut ne requiert pas des procédures d'enregistrement strictes, rendant sa commercialisation plus rapide. Le seul dérivé enregistré comme médicament est le Hyalgan®
  (cf. Répertoire 9.4.2 Acide hyaluronique). Le principe actif du Hyalgan® est d'origine aviaire et doit être utilisé avec précaution chez les patients allergiques aux protéines aviaires, aux plumes et aux produits à base d'œufs[10].
- L'arthrose du genou évolue de manière fluctuante. Des poussées temporaires peuvent survenir régulièrement, caractérisées par une augmentation des plaintes. La prise en charge de la douleur repose d'abord sur des mesures non-pharmacologiques (rééducation fonctionnelle, exercices physiques et perte de poids en cas de surcharge pondérale) à appliquer sur le long terme[3,7,9]. A court terme, un traitement pharmacologique est possible comme par exemple un AINS à usage local (cf. Répertoire 9.4 Arthrose).

Sources

1Pereira TV and al, Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis, BMJ 2022;378:e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722. Voir aussi la discussion dans Minerva.

2 Peyron JG and al. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints, Pathol Biol 1974; 22(8): 31-6

3 https://www.dynamed.com/management/injection-therapy-for-osteoarthritis-oa-of-the-knee#GUID-2B8607EB-8C9B-4BD5-BD79-E47F3672C05D

4 Sharma L. Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 2021;384:51-9. doi:10.1056/NEJMcp1903768

5 Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. Surg Technol Int 2004;12:278-89.

6 Rutjes AW and al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:180-91. doi:10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473

7 Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. JAMA 2021;325:568-78. doi:10.1001/jama.2020.22171

8 Wood G and all. Osteoarthritis in people over 16: diagnosis and management—updated summary of NICE guidance. BMJ 2023;380:p24 | doi: 10.1136/bmj.p24

9 Résumé des caractéristiques du produits,https://www.cbip.be/fr/chapters/10?frag=25700&trade_family=12476

10 Bellamy N and al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321.
DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

Actualités

Sémaglutide : priorité aux patients diabétiques !

L'AFMPS demande que l'Ozempic® soit réservé à l'indication « diabète de type 2 » et fournit des recommandations aux médecins et aux pharmaciens : voir : Disponibilité limitée de l'Ozempic : adaptation des recommandations aux médecins (spécialistes) et aux pharmaciens (hospitaliers) (communiqué du 26/09/2023).

Quelques commentaires

- La spécialité **Ozempic® (sémaglutide en injection sous-cutanée)** est en « **disponibilité limitée** » depuis plus d'un an. Selon l'AFMPS, elle le restera **au moins jusque début 2024** (source : pharmastatut.be). L'Ozempic® - qui est seulement autorisé dans l'indication « diabète de type 2 » - est également utilisé *off-label* pour la perte de poids. Voici ce que nous écrivions à ce sujet il y a un an:
  « Etant donné l'impact négatif important pour les patients diabétiques confrontés à cette pénurie, la spécialité Ozempic® doit être réservée uniquement aux patients souffrant de diabète de type 2, certainement tant que le risque de pénurie est présent ».
- Ces derniers jours, la presse non spécialisée s'est à nouveau intéressée à l'Ozempic® utilisé (*off-label*) pour la perte de poids. Nous rappelons notre article dans les **Folia d'avril 2023 sur l'efficacité et la sécurité du sémaglutide injectable dans l'obésité**. Cet article concerne la spécialité Wegovy®, spécifiquement autorisée pour le traitement de l'obésité ou du surpoids avec au moins une autre pathologie généralement associée au surpoids (non disponible au 01/10/2023). À propos de **l'usage *off-label* de l'Ozempic® pour la perte de poids en dehors du contexte de l'obésité**, voici ce que nous signalions :
  « Cet usage off-label concerne non seulement le détournement de l'Ozempic® pour traiter des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités. 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. »
- La spécialité **Rybelsus® (sémaglutide par voie orale)** est en « indisponibilité temporaire » (source : pharmastatut.be). Rybelsus® est uniquement autorisé dans l'indication « diabète de type 2 ». Le sémaglutide oral est actuellement étudié dans le cadre du traitement de l'obésité, à dose beaucoup plus élevée que celle utilisée dans le diabète de type 2. À l'heure actuelle, le sémaglutide oral n'est autorisé par aucune autorité sanitaire dans le traitement de l'obésité (situation au 02/10/2023).

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments octobre 2023

Nouveautés en première ligne
- itopride (Itoprom®): dyspepsie fonctionnelle
- paracétamol 500 mg + ibuprofène 150 mg (Combophen®): douleur

Nouveautés en médecine spécialisée
- Papaver somniferum (Dropizole®) : diarrhée sévère

Nouveautés en oncologie
- tucatinib (Tukysa®▼) : cancer du sein

Nouveautés homéopathiques
- Grifeel® : symptômes grippaux

Nouvelles indications
- baricitinib (Olumiant®): arthrite juvénile idiopathique

Remboursements
- brolucizumab (Beovu®▼): DMLA et œdème maculaire diabétique
- remdésivir (Veklury®▼): COVID-19

Arrêts de commercialisation
- dextrométhorphane 20mg/10ml (Tussimono®)
- estramustine (Estracyt®) et fotémustine (Muphoran)
- ipratropium à usage nasal (Rhinospray Nez qui Coule®)
- ofloxacine à usage oral (Ofloxacine EG)

▼: 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 prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 29 septembre. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de novembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 20 octobre.

Nouveautés en première ligne

itopride (Itoprom®) (mis à jour le 19 janvier 2024)

L'itopride (**Itoprom®**, chapitre 3.4.1) est un **gastroprocinétique apparenté au métoclopramide** qui a une activité cholinergique (inhibition de l'acétylcholinestérase) et antagoniste dopaminergique (antagoniste des récepteurs D2 de la dopamine).
Il a pour **indication** le traitement des symptômes de **dyspepsie fonctionnelle de l'adulte** due à une réduction de motilité gastro-intestinale (synthèse du RCP).[1]
Il est le seul gastroprocinétique sur le marché belge à avoir cette indication.
Les **données d'efficacité et de sécurité** sont **très limitées**.
Les données d'efficacité versus placebo ne sont pas univoques.
Le profil d'innocuité semble comparable à celui des autres gastroprocinétiques. Des réactions anaphylactoïdes de fréquence indéterminée sont mentionnées dans le RCP.

Commentaire du CBIP
Il est difficile de se prononcer sur la place à accorder à ce gastroprocinétique dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle.
Son **efficacité versus placebo** n'est **pas clairement démontrée**, et une éventuelle plus-value versus comparateur actif encore moins.
Des données supplémentaires et de meilleure qualité sont nécessaires.

Dans la dyspepsie fonctionnelle, les guidelines[2-4] n'offrent qu'une place très limitée au gastroprocinétiques. Il est conseillé de tester et le cas échéant éradiquer l'*H.pylori*.

Efficacité

- Le RCP ne mentionne pas de données d'efficacité chiffrées ni de références.[1]
- Deux articles de synthèse du *New England Journal of Medicine*[5] et du *Lancet*[6] sur la dyspepsie mentionnent l'itopride en précisant que les données sont limitées et les preuves d'efficacité non-univoques.
- Une *Cochrane Review*[7] de 2018 sur les procinétiques utilisés dans la dyspepsie fonctionnelle a montré les résultats suivants :
  - Pas de différence d'efficacité entre l'itopride et le placebo (6 études, 2066 patients) selon la méthodologie standard de la Cochrane. Certains autres types d'analyse donnent par contre une supériorité versus placebo (analyse de sensibilité OR 0,39, 95% IC 0,22 à 0,71 ; P= 0,002 et modèle d'effets fixes RR 0,76, 95% IC 0,72 à 0,80 ; P < 0,00001).
  - Pas de différence d'efficacité entre l'itopride et le dompéridone sur les symptômes (5 études, 932 patients).

Innocuité

- Les données de sécurité sont très limitées.
- Contre-indications
  - Situations où une augmentation de la motilité gastro-intestinale peut être nocive (p.ex. obstruction ou perforation)
- Effets indésirables
  - Le RCP ne mentionne pas d'effets indésirables extrapyramidaux ni d'allongement de l'intervalle QT.
  - Selon la *Cochrane Review*, l'itopride ne présente pas de différence au niveau du nombre d'effets indésirables avec la dompéridone.[7]
  - Peu fréquents (0,1 à 1%) : leucopénie, hyperprolactinémie, céphalées, vertiges, troubles gastro-intestinaux, hypersalivation.
  - Rares (0,01 à 0,1%) : rash, érythème, prurit.
  - Fréquence indéterminée : thrombopénie, réaction anaphylactoïde, gynécomastie, tremblements, ictère et modification des enzymes hépatiques.
- Grossesse et allaitement
  - L'itopride n'est pas mentionné dans nos sources habituelles concernant la grossesse et l'allaitement.
  - Selon le RCP, l'itopride peut être utilisé pendant la grossesse seulement si les avantages l'emportent considérablement sur les risques possibles. Son usage pendant l'allaitement est déconseillé. Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont limitées.
- Interactions
  - L'efficacité de l'itopride peut être diminuée en cas d'administration concomitante d'anticholinergiques.
  - On peut théoriquement s'attendre à une diminution d'efficacité des anticholinergiques et des dopaminergiques en cas de prise concomitante d'itopride.
  - Prudence en cas d'administration concomitante de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite : l'effet gastroprocinétique de l'itopride pourrait influencer l'absorption des autres médicaments pris par voie orale.
- Précautions particulières
  - En cas d'insuffisance hépatique ou rénale : réduction de dose ou arrêt si apparition d'effets indésirables[1]

Posologie : 1 comprimé 3 fois p.j. avant le repas pendant maximum 8 semaines
Coût : 10,43€ pour 20 comprimés, 34,99€ pour 100 comprimés, non remboursé au 1er septembre 2023

paracétamol 500 mg + ibuprofène 150 mg (Combophen®)

Une association fixe de paracétamol 500 mg + ibuprofène 150 mg (Combophen® , chapitre 8.2.4) est maintenant sur le marché avec pour indication le **traitement symptomatique **à court terme** de la **douleur légère à modérée** (synthèse du RCP).[1]
Commentaire du CBIP
La **plus-value** quant aux bénéfices d'une association fixe est **questionnable** et doit être mise en balance avec la **flexibilité posologique limitée**. Les préparations à base d'un seul principe actif sont toujours à préférer en termes d'innocuité. Cette association expose aux **effets indésirables du paracétamol et des AINS**. Il s'agit aussi d'être particulièrement vigilant au risque d'intoxication lors de l'administration d'une association contenant du paracétamol, si le patient n'est pas conscient de la présence de celui-ci et l'associe à d'autres doses de paracétamol. Il en va de même en cas de prise séparée d'ibuprofène (voir Folia de juin 2023).

Efficacité

- Une petite étude (n = 135) a montré que l'association paracétamol + ibuprofène (1000 mg + 300 mg), administrée toutes les 6 heures, jusqu'à 48 heures après l'extraction des dents de sagesse assurait une analgésie plus efficace qu'une dose similaire de paracétamol ou d'ibuprofène prise individuellement. Il s'agit d'un bénéfice montré pour l'extraction dentaire, un modèle particulier de douleur nociceptive aiguë, ne s'appliquant pas à tous les types de douleur.[2]

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, précautions d'emploi et interactions sont similaires à celles du paracétamol (voir chapitre 8.2.1) et des AINS (voir chapitre 9.1.) individuellement.
- Comme pour tous les médicaments contenant des AINS, cette association ne doit pas être utilisée plus de quelques jours. Elle n'est donc pas indiquée pour la prise en charge de la douleur chronique (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).
- L'ibuprofène doit être utilisé avec précaution par les adultes de plus de 65 ans en raison d'effets indésirables plus fréquents et plus graves.

Posologie : 1 à 2 comprimés par prise ; maximum 6 comprimés p.j., un traitement de plus de 3 jours est déconseillé.

Coût : 11,99€ pour 32 comprimés, non remboursé au 1er octobre 2023

Nouveautés en médecine spécialisée

Papaver somniferum (Dropizole®)

Le Papaver somniferum gouttes pour administration orale (Dropizole® , chapitre 3.6.6, stupéfiant) est de la **teinture d'opium brut** qui a pour indication le traitement symptomatique de la **diarrhée sévère chez l'adulte** après échec d'autres traitements (synthèse du RCP). Le RCP précise que le traitement doit être **instauré par un spécialiste** (par exemple oncologue ou gastro-entérologue). Ce médicament est soumis à la réglementation des stupéfiants.
Le RCP ne mentionne aucune étude d'efficacité.
Le profil d'innocuité et les interactions sont ceux des opioïdes.[1]
Commentaire du CBIP
Il s'agit ici d'utiliser un effet habituellement indésirable comme traitement de la diarrhée. Utiliser la morphine dans ce cas expose aux **effets indésirables connus et fréquents** de la morphine, en particulier l'**addiction**, favorisée par la forme liquide.

Posologie :

- 5 à 10 gouttes 2 à 3 fois p.j. (1 goutte correspond à 0,5 mg de morphine).
- Maximum 20 gouttes par prise, et maximum 120 gouttes par jour.
- La posologie doit être adaptée individuellement pour obtenir la plus faible dose efficace, pendant la durée la plus courte possible.

Coût : 59,49€ pour un flacon, non remboursé au 1er octobre 2023

Nouveautés en oncologie

tucatinib (Tukysa®▼)

Le **tucatinib** (Tukysa®▼ chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, administration orale) est un **inhibiteur de protéines kinases** ciblant l'HER2 qui a pour indication le traitement en association de **certains cancers du sein avancés ou métastatiques** après échec d'autres traitements (synthèse du RCP).
Dans une étude contrôlée par placebo, l'ajout du tucatinib à un traitement combiné existant a permis de **prolonger la survie globale d'environ 6 mois**, au prix **d'effets indésirables parfois sévères ou invalidants**, en particulier des troubles gastrointestinaux (y compris des décès) et des érythrodysesthésies palmoplantaires.[1-3]

Innocuité

Effets indésirables

- Effets indésirables très fréquents (≥10%) : épistaxis, troubles gastro-intestinaux (80%, 2 décès sur diarrhée), éruption cutanée, arthralgies, élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse et allaitement

- Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.
- L'allaitement doit être interrompu jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Le tucatinib est un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il faut éviter l'administration concomitante de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique-toxique étroite (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le tucatinib est un substrat du CYP2C8 et du CYP3A4. L'administration concomitante d'inducteur puissant du CYP3A4 / inducteur modéré-puissant du CYP2C8, ou d'inhibiteur modéré-puissant du CYP2C8 doit être évitée (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le tucatinib est un substrat et inhibiteur de la P-gp. L'administration concomitante de médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique-toxique étroite doit se faire avec prudence (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Selon le RCP, la posologie doit être réduite en cas d'insuffisance hépatique sévère. Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées en cas de suspicion d'atteinte hépatique.
- Le tucatinib peut augmenter la créatinine sérique sans lien avec une insuffisance rénale. D'autres méthodes non basées sur la créatinine sont conseillées pour suivre la fonction rénale si nécessaire.
- Les comprimés contiennent du potassium, ce qui doit être pris en compte dans le cadre d'un régime alimentaire pauvre en potassium.[1]

Posologie : 1 comprimé 2 fois p.j.

Coût : 4342€ pour 84 comprimés de 150 mg, remboursé en a ! au 1er octobre 2023

Nouveautés homéopathiques

Grifeel®

Grifeel® (chapitre 20.4), est un médicament **homéopathique** qui a pour indication le traitement des **symptômes grippaux** (synthèse du RCP).[1]
Il n'existe à l'heure actuelle **aucune preuve valable d'efficacité** des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

Coût : 17,95€ pour 50 comprimés, non remboursé au 1er octobre 2023

Nouvelles indications

baricitinib (Olumiant®)

Le **baricitinib** (Olumiant® , administration orale), un inhibiteur de Janus kinases, a reçu comme **nouvelle indication l'arthrite juvénile idiopathique** à partir de l'âge de 2 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à d'autres traitements, en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (synthèse du RCP).
Il avait déjà comme indications chez l'adulte la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique et la pelade. Il est remboursé en b ! pour la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique (voir conditions et formulaires).[1]
Dans l'étude concernant cette nouvelle indication chez les enfants, un cas d'embolie pulmonaire est survenu et a été jugé lié au traitement.[2]
Les inhibiteurs de **Janus kinases** utilisés dans les maladies inflammatoires peuvent causer des **effets indésirables graves** et ne

peuvent être **prescrits que dans des conditions strictes** (voir Folia de décembre 2022).

Posologie : 1 comprimé de 2 ou 4 mg une fois p.j. en fonction du poids.

Coût : 2399,20€ pour 84 jours de traitement, non remboursé dans l'indication arthrite juvénile idiopathique au 1er octobre 2023.

Remboursements

brolucizumab (Beovu®▼)

Le **brolucizumab** (Beovu®▼ , usage hospitalier, pour injection intravitréenne), utilisé pour le **traitement des néovaisseaux choroïdiens** liés à la DMLA et à l'œdème maculaire diabétique, est maintenant **remboursé en b!** dans ces indications (voir conditions et formulaire).

Coût : 663€, remboursé en b! au 1er octobre 2023

remdésivir (Veklury®▼)

Le **remdésivir** (Veklury®▼ , usage hospitalier, pour administration intraveineuse), auparavant disponible uniquement via le stock stratégique, est maintenant **disponible via le circuit de distribution classique**, et **remboursé en a ! pour le traitement du COVID-19** chez les patients présentant une pneumonie sous oxygénothérapie, ou pour les personnes à risque de développer une forme sévère de COVID-19 (voir conditions et formulaires). Les recommandations belges accordent une place très limitée au remdésivir pour le traitement du COVID-19. Voir les recommandations belges pour le traitement du COVID-19 en ambulatoire [site KCE > usage ambulatoire/en maison de repos > Résumé à l'attention des médecins généralistes], et pour le traitement du COVID-19 en milieu hospitalier [site KCE > Usage hospitalier > Interim clinical guidance for hospitalised patients].

Coût : 488€ pour un flacon, remboursé en a ! au 1er octobre 2023.

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.

dextrométhorphane 20mg/10ml (Tussimono®)

Le **dextrométhorphane 20mg/10 ml** sirop en sachets (Tussimono®) n'est **plus disponible**. D'autres dosages plus faibles sont disponibles. 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.

estramustine (Estracyt®) et fotémustine (Muphoran®)

L'estramustine (Estracyt®), utilisée dans le carcinome prostatique métastasé[1] et la fotémustine (Muphoran®), utilisée dans le mélanome malin disséminé[2] ne sont plus disponibles.

ipratropium à usage nasal (Rhinospray Nez qui Coule®)

L'ipratropium à usage nasal (Rhinospray Nez qui Coule®) n'est **plus disponible**. Il n'existe plus d'anticholinergique en monopréparation à usage nasal. Sa **place** dans le traitement de l'écoulement nasal était **très limitée**. Il existe encore en association avec un vasoconstricteur (Otrivine Duo®). Dans la rhinite banale, les vasoconstricteurs ont peu de place et leur utilisation doit être limitée à 5 jours. Certains sont contre-indiqués chez les enfants (voir Positionnement vasoconstricteurs par voie nasale). Dans la

rhinite allergique, les corticostéroïdes ou les antihistaminiques H_1 par voie nasale sont efficaces (voir Positionnement rhinite allergique).

ofloxacine à usage oral (Ofloxacine EG®)

L'ofloxacine à usage oral n'est **plus disponible**. Elle n'existe plus qu'à usage ophtalmique.
En raison du développement rapide de la résistance et des effets indésirables parfois très invalidants, **l'utilisation des quinolones doit être très limitée.**
Selon la BAPCOC, les quinolones ont encore une place dans le traitement des infections urinaires compliquées, de l'urétrite, de la *pelvic inflammatory disease (PID)*, et de l'orchi-épididymite. Elles peuvent aussi être utilisées, si un antibiotique est indiqué et en cas d'allergie à la pénicilline, pour le traitement des infections des voies respiratoires ou la diverticulite (voir Positionnement quinolones).

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

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 le2 octobre 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le2 octobre 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le2 octobre 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, consulté la dernière fois le2 octobre 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 2 octobre 2023.https://www.lecrat.fr/

Sources spécifiques

estramustine et fotémustine

1 Estracyt®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Muphoran®- Résumé des Caractéristiques du Produit

baricitinib

1 Olumiant®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Ramanan AV et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. Lancet 2023 Aug 12;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2.

itopride

1 Itoprom®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 DynaMed-Functional dyspepsia updated 6 June 2023. Consulté le 10 octobre
3 BMJ Best Practice-Assessment of dyspepsia-consulté le 10 octobre 2023
4 NICE-Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/Recommendations#interventions-for-functional-dyspepsia
5 Functional dyspepsia. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1853-63. doi: 10.1056/NEJMra1501505
6 Functional dyspepsia. Lancet. 2020 Nov 21;396(10263):1689-1702. doi:10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
7 Prokinetics for Functional Dyspepsia (Review). Pittayanon R. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD009431. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.

paracétamol 500 mg + ibuprofène 150

1 Combophen®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Merry AF, Gibbs RD, Edwards J et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial, Br J Anaesth (2010 Jan) 104(1): 80-8. doi: 10.1093/bja/aep338.

Grifeel®

1 Grifeel®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Papaver somniferum

1 Dropizole®- Résumé des Caractéristiques du Produit

tucatinib

1 Tukysa®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Med Lett Drugs Ther. 2020 Nov 16;62(1611):182-4
3 Tucatinib (Tukysa°) et cancer du sein HER-2 positif, après échecs de plusieurs médicaments anti-HER-2. Allongement de la durée de vie, au prix de fréquents effets indésirables graves et d'interactions médicamenteuses. Rev Prescrire 2022 ; 42 (462) : 260-262

Pharmacovigilance

Les nouveaux antimigraineux : risque d'alopécie ?

Ces dernières années, plusieurs nouveaux antimigraineux ont été commercialisés en Belgique ; ils peuvent tous être regroupés sous le terme d'**anti-CGRP**. Ils ciblent soit le CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), soit son récepteur. **L'érénumab, le frémanezumab et le galcanézumab** sont des **anticorps monoclonaux** injectables utilisés dans la prophylaxie de la migraine. Le **rimégépant** est utilisé par voie orale et indiqué en prophylaxie mais aussi pour le traitement des crises de migraine.

Un **article récent de *La Revue Prescrire***[1] attire l'attention sur l'observation de **cas d'alopécie** avec les anti-CGRP. Un effet vasoconstricteur a été avancé comme mécanisme en cause.

- La Revue Prescrire fait référence à une publication américaine comportant deux rapports de cas d' alopécie survenue après utilisation d'érénumab (70 mg par mois en sous-cutané). Il s'agit de deux femmes de 69 et 33 ans chez qui l'alopécie est respectivement apparue 3 mois et 2 semaines après le début de l'exposition. Dans un cas, l'alopécie a régressé à l'arrêt du traitement et est réapparue lors de la prise de frémanezumab.
- La Revue Prescrire fait aussi référence à une étude à partir de la base de données américaine FAERS (FDA) contenant les notifications spontanées d'effets indésirables aux Etats-Unis avec tous les médicaments qui y sont disponibles. Une **proportion plus importante de notifications d'alopécie** a été observée avec tous les anti-CGRP, par comparaison avec les notifications d'alopécie reçues pour l'ensemble des autres médicaments de la base de données FAERS[2]. On parle de signal de disproportionalité, ce qui signifie que l'effet indésirable pourrait être associé à la prise du médicament.

  - Les anti-CGRP ont été repris comme médicaments suspectés dans 55 994 rapports d'effets indésirables, incluant 1 827 rapports d'alopécie (3,26%) (FAERS consulté la dernière fois en août 2022). Par comparaison avec tous les autres médicaments repris dans la base de données FAERS, les cas d'alopécie étaient 4 fois plus nombreux avec l'ensemble des anti-CGRP (PRR 4,06 ; IC à 95% de 3,88 à 4,25). Le PRR (*proportional reporting ratio*) est, pour un effet indésirable donné, la proportion de rapports pour un médicament donné, divisée par la proportion correspondante pour l'ensemble des médicaments.
  - Pour le rimégépant dont l'expérience d'utilisation aux Etats-Unis est encore limitée, la FDA a reçu 26 notifications d'alopécie en 2022.

Le **Centre Belge de Pharmacovigilance** a reçu, depuis 2019, **20 notifications d'alopécie** avec des anti-CGRP : érénumab (n=10), galcanézumab (n=6), frémanezumab, (n=4) ; âge moyen : 35 ans ; uniquement des femmes. Dans la plupart des cas, l'évolution était inconnue (n=11) ou il n'y avait pas d'amélioration au moment de la notification (n=6). Dans deux cas, une amélioration a été constatée à l'arrêt du traitement ; dans un cas, le traitement se poursuivait au moment de la notification. Le Centre n'a reçu aucune notification avec le rimégépant (situation au 01/10/2023), mais ce médicament a été commercialisé plus récemment que les 3 autres anti-CGRP.

Vu le nombre limité de cas d'alopécie rapportés et le fait que d'autres causes pourraient expliquer ces cas rapportés, des études sont nécessaires pour confirmer ce risque.

En pratique, si vous constatez une alopécie chez un patient traité par un anti-CGRP, il faut, parmi les causes possibles, envisager le rôle de l'anti-CGRP ou d'un autre médicament [voir aussi Folia juillet 2016 concernant alopécie et médicaments].

Sources spécifiques :

1 Erénumab et autres anti-CGRP : alopécies.*La Revue Prescrire* 2023 ; 43 : 587

2 Alopecie as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review*Cephalalgia* 2023;43(2):3331024221143538. doi: 10.1177/03331024221143538.

Noms des spécialités concernées :

- Erénumab: Aimovig® (Répertoire)
- Frémanezumab: Ajovy® (Répertoire)
- Galcanézumab: emgality® (Répertoire)
- Rimégépant: Vydura® (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.