Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2024

FOCUS

Allongement de l'intervalle QT en pratique - Messages clés

Quels sont les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ? Quelles mesures de précautions puis-je prendre ? Trouvez la réponse à vos questions dans cet article !

Le point sur deux trithérapies en pneumologie, 5 ans après leur commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation: Les trithérapies pourraient légèrement diminuer les exacerbations dans une population limitée de patients avec BPCO (Trimbow® et Trelegy®) ou asthme (Trimbow®) comparé à une bithérapie.

Le point sur les antiviraux contre l'hépatite C, Maviret® et Vosevi®, 5 ans après leur commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation: Il n'y a pas de nouvelles données depuis notre article Folia à ce sujet, en avril 2023. Les antiviraux à action directe ont prouvé leur efficacité dans l'élimination du virus de l'hépatite C et pourraient aussi réduire l'incidence de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.

Les différents entretiens de Bon Usage des Médicaments (BUM)

Quels sont les différents BUM que vous pouvez proposer actuellement à vos patients en tant que médecin ou pharmacien ? Nous les passons en revue pour vous, en précisant à qui ils s'adressent et quels sont leurs objectifs !

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- bérotralstat (Orladeyo®▼)
- mavacamten (Camzyos®▼)
- ropeginterféron alfa-2b (Besremi®)

Nouveautés en oncologie

- dostarlimab (Jemperli®▼)
- ivosidénib (Tibsovo®▼)

Nouveautés en première ligne

- atomoxétine (Atomoxétine Arega®)
- lactobacillus gasseri + lactobacillus rhamnosus (Intigyne®)
- naldémédine (Rizmoic®)

Nouvelles indications

- acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe (Nilemdo®▼ et Nustendi®▼)
- dupilumab (Dupixent®)
- risankizumab (Skyrizi®)

Prescriptions

- minoxidil 5%

Arrêts de commercialisation

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Remboursements

- atogépant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)

Arrêts de remboursement

- tasonermine (Beromun®)

PHARMACOVIGILANCE

IPP et risque d'infections graves chez les jeunes enfants

Dans une étude de cohorte française, l'utilisation d'IPP chez les jeunes enfants a été associée à un risque accru d'infections graves (e.a. au niveau respiratoire, ORL, gastro-intestinal) par rapport à l'utilisation d'antihistaminiques H2 ou d'antiacides. Les indications des IPP chez le nourrisson sont très limitées.

Minoxidil : risque d'hyperpilosité chez des jeunes enfants via contact cutané

Quelques jeunes enfants dont le père utilisait du minoxidil à usage local pour une alopécie ont développé une hyperpilosité entre autres au niveau des jambes. Il y a probablement eu un transfert cutané du père vers l'enfant. Des mesures de précaution permettent d'éviter un transfert vers d'autres personnes.

Allongement de l'intervalle QT en pratique - Messages clés

L'allongement de l'intervalle QT peut entrainer des torsades de pointes dont l'issue peut être fatale. C'est la raison pour laquelle on accorde beaucoup d'attention à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments. *On parle d'un intervalle QT long lorsque la valeur du* ***QTc est > 450 ms (homme) ou > 460 ms (femme).***
Ces torsades de pointes ne surviennent pas systématiquement après la prise d'un médicament allongeant l'intervalle QT. Le risque varie en fonction de la combinaison des médicaments qui allongent l'intervalle QT et de la présence de facteurs de risque tels que des troubles électrolytiques et des cardiopathies. L'administration d'un médicament pouvant allonger l'intervalle QT chez des patients présentant plusieurs facteurs de risque est donc à éviter.

Introduction

Cet article est une mise à jour de notre article Folia de novembre 2012. Le but de cet article est de faire un rappel concernant l'allongement de l'intervalle QT signalé dans la pratique mais dont la pertinence clinique et la prise en charge sont peu connues. L'accent est mis sur la gestion de ce risque dans la pratique.

Pour rappel, la fréquence cardiaque doit être prise en compte lors de l'interprétation de l'intervalle QT. On utilise donc la valeur **QTc** qui est la valeur corrigée à 60 battements par minutes. Ces valeurs sont généralement calculées automatiquement.

Il existe encore beaucoup d'incertitudes concernant l'impact de l'allongement de l'intervalle QT : les données disponibles sont issues de rapports de cas et de petites études observationnelles. L'incidence des torsades de pointes induites par des médicaments est méconnue dans la population générale.[1]

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes

Les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sont les suivants: [1, 2, 3]

- **Age> 65 ans** ;
- **Sexe féminin** ;
- **Cardiopathies**: insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré ;
- **Troubles électrolytiques** : hypokaliémie, hypomagnésémie et moins souvent hypocalcémies. Il est important de rappeler que ces troubles électrolytiques peuvent être liées à la prise de médicaments (diurétiques, laxatifs…) ou à des diarrhées, des vomissements ou une affection hépatique ou rénale.
- **Maladie thyroïdienne** ;
- **Utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT** ;
- **Syndrome du QT long congénital ou antécédents** familiaux évocateurs d'allongement de l'intervalle QT.

Médicaments pour lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu

Dans le tableau ci-dessous figurent les médicaments qui sont associés à un risque démontré d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes (Tdp). La liste se base principalement sur la liste "*Known risk of Tdp*" sur le site Web de CredibleMeds® ainsi que sur la liste "*High risk*" dans Stockley's Drug Interactions. Pour les médicaments portant le symbole ▼ainsi que pour les médicaments présents uniquement sur le marché belge, le RCP est utilisé.
Les médicaments pour lesquels est mentionné un "risque potentiel" dans le tableau sont des médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT, mais dont l'impact clinique est moins clair. Pour nombre de médicaments, il manque les données nécessaires pour évaluer le risque

d'allongement de l'intervalle QT, ces médicaments n'ont pas été inclus dans ce tableau. Ce n'est pas parce qu'un médicament ne figure pas dans ce tableau que tout risque d'allongement de l'intervalle QT peut nécessairement être exclu.

Système cardiovasculaire
Amiodarone (rarement)
Cibenzoline
Disopyramide
Flécaïnide
Ranolazine
Sotalol
Vernakalant
Système digestif
Dompéridone (surtout à doses > 30 mg par jour)
Ondansétron (surtout à doses élevées par voie i.v.); risque potentiel aussi pour les autres antagonistes 5HT3
Système hormonal
Terlipressine
Douleur et fièvre
Méthadone
Pathologies ostéo-articulaires
Hydroxychloroquine
Système nerveux

Antipsychotiques :
- *Dropéridol*
- *Halopéridol*
- *Lévomépromazine*
- *Pimozide*
- *Sertindol*
- *Sulpiride*

Antidépresseurs :
- *Escitalopram*
- *Citalopram*

Médicaments du TDAH et de la narcolepsie :
- *Guanfacine*
- *Pitolisant*

Maladie d'Alzheimer :
- *Donépézil*
- *Galantamine (risque potentiel)*

Macrolides :
- *Azithromycine*
- *Clarithromycine*
- *Erythromycine*
- *Roxithromycine*

Quinolones :
- *Ciprofloxacine*
- *Lévofloxacine*
- *Moxifloxacine*
- *Norfloxacine (risque potentiel)*
- *Ofloxacine (risque potentiel)*

Bédaquiline
Dérives azoliques :
- *Fluconazole*
- *Itraconazole (risque potentiel)*
- *Posaconazole (risque potentiel)*
- *Voriconazole (risque potentiel)*

Antipaludéens :
- *Artéméther + luméfantrin*
- *Arténimol + pipéraquine*
- *Quinine*

Pentamidine
Antirétroviraux contre le VIH :
- *Atazanavir (risque potentiel)*
- *Fostemsavir (risque potentiel)*
- *Lopinavir (risque potentiel)*
- *Rilpivirine (risque potentiel)*
- *Associations de ces substances (risque potentiel)*

Voir aussi : https://www.hiv-druginteractions.org/

Immunité

Hydroxyzine

Pour les médicaments biologiques les plus récents, le risque n'a pas encore été évalué par nos sources (voir RCP).

Médicaments antitumoraux

Dérivés du platine : • *Oxaliplatine* *Anticorps monoclonaux :* • *inotuzumab ozogamicine* *Antitumoraux divers :* • *Anagrélide* • *Arsenic trioxyde* • *Panobinostat* *Inhibiteurs de protéines kinases : bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour l'asciminib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le giltéritinib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib.* *Pour les médicaments antitumoraux les plus récents, le risque n'a pas encore été évalué par nos sources (voir RCP).*
Anesthésie
Propofol
Autres
Cocaïne

Situations à risque et exemples

- Le risque de survenue de torsades de pointes augmente avec la **dose**, une augmentation trop rapide des doses, ou des concentrations plasmatiques élevées (p.ex. perfusions trop rapides). Ce risque régresse souvent lors de la diminution de la dose, et est généralement réversible à l'arrêt du traitement.[1]
- Association de **plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT** ; [1,4]
- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament, un aliment ou un complément alimentaire ralentissant son métabolisme (inhibiteur)** ; [1,4]
- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui entraine des troubles électrolytiques** (p.ex. un diurétique).
- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament bradycardisant** (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer). Les β-bloquants (à l'exception du sotalol), le diltiazem et le vérapamil ne posent probablement pas de problème dans ce cadre, malgré leur effet bradycardisant.[1]

Mesures de précaution et exemples

- Eviter la prescription de médicaments qui allongement l'intervalle QT : si plusieurs alternatives sont possibles, choisir le médicament qui n'allonge pas l'intervalle QT.
- Si possible, **corriger les facteurs de risque** avant de commencer le traitement et les surveiller par la suite.[1]
- La réalisation systématique d'un ECG lors de l'instauration d'un médicament allongeant l'intervalle QT n'est pas réaliste. Cependant, il est préférable de prévoir un **ECG avant et pendant le traitement chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque**.[1,2,4]
- Bien que l'allongement de l'intervalle QT soit généralement asymptomatique, il existe un risque de développer des torsades de pointes. Il est donc important de **rappeler aux patients les signaux d'alarmes** de torsades de pointes en cas de prescription à risque : palpitations, étourdissements, vertiges, syncopes, convulsions généralisées confondues avec des crises épileptiques, essoufflement passager, etc...[1,4] Lorsque de tels symptômes se manifestent, il convient d'arrêter le médicament incriminé, de contrôler l'ECG et de corriger les facteurs de risque sous-jacents éventuels (hypokaliémie, bradycardie...).
- Lorsqu'on constate que l'intervalle QTc est allongé, mais inférieur à 500ms,**prévoir une alternative** ou **réduire la dose du médicament suspecté**.[1]
- Quand **l'intervalle dépasse 500 millisecondes, le médicament incriminé sera de préférence arrêté**.

Résumé

Cliquez ici pour télécharger la fiche récapitulative.

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes
• Age> **65 ans** ; • Sexe **féminin** ; • **Cardiopathies**: insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré ; • **Troubles électrolytiques** : hypokaliémie, hypomagnésémie et moins souvent hypocalcémies. • **Maladie thyroïdienne** ; • **Utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT**; • **Syndrome du QT long congénital ou antécédents** familiaux évocateurs d'allongement de l'intervalle QT.
Situations à risque
• Risque augmenté avec la **dose**, des **concentrations plasmatiques élevées** ou une **augmentation trop rapide des doses** du médicament allongeant l'intervalle QT ; • Associations de **plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT** ; • Association d'un **médicament allongent l'intervalle QT avec un médicament/produit ralentissant son métabolisme** ; • Association d'un **médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui entraine des troubles électrolytiques ou un médicament bradycardisant**.
Mesures de précautions
• **Corriger les facteurs de risque** avant de commencer le traitement et par la suite ; • Prévoir un **ECG avant et pendant le traitement chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque ;** • Rappeler aux patients les **signaux d'alarmes** : palpitations, étourdissements, vertiges, syncopes, convulsions généralisées confondues avec des crises épileptiques, essoufflement passager… • Si le patient **présente des signaux d'alarmes**, arrêter le médicament incriminé, contrôler l'ECG et corriger les facteurs de risque éventuels (hypokaliémie, bradycardie). • Si l'intervalle QTc a été allongé (mais < 500 msec), **prévoir une alternative, ou réduire la dose du médicament suspecté**. • Si l'intervalle **dépasse 500 millisecondes**, le médicament incriminé sera de préférence **arrêté**.

Sources

1 Prescrire. Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et morts subites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2021 ; 41 (452) : 428-436.

2 Stockley's Drug Interactions, Drugs that prolong the QT interval + Other drugs that prolong the QT interval, consulté le 09/04/2024.

3 Crediblemeds, Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP, consulté le 09/04/2024.

4 Crediblemeds, Overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes, consulté le 09/04/2024.

Le point sur deux trithérapies en pneumologie, 5 ans après leur commercialisation

Deux trithérapies à inhaler associant un corticostéroïde à inhaler (CSI), un β2-mimétique à longue durée d'action (long-acting β2-agonist : LABA) et un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) ont été commercialisées en 2018 pour le traitement de la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA :
- Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®) en solution pour inhalation
- Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®) en poudre à inhaler

L'indication initiale a été élargie à d'autres formes de BPCO et, pour le Trimbow® uniquement, à certaines formes d'asthme.

- Dans la **BPCO**, il n'y a pas de nouvelles données spécifiques pour Trimbow®. Pour Trelegy®, des données indiquent une **plus grande efficacité** que les bithérapies LABA + LAMA **pour prévenir les exacerbations modérées à sévères**, en particulier **en cas d'éosinophilie et d'exacerbation l'année précédente**. La mortalité semble aussi diminuée mais ceci est à confirmer. Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité. Les résultats d'une Cochrane Review sur les trithérapies en général sont similaires, avec de plus une **amélioration de la qualité de vie**. Les **CSI** exposent cependant à un **risque de pneumonie**.
- Dans l'**asthme**, par rapport à une bithérapie CSI + LABA, **Trimbow®** montre une **réduction limitée du nombre d'exacerbations** et **une diminution de la nécessité de recourir aux corticostéroïdes oraux**, **sans bénéfice sur la qualité de vie, les symptômes ou la mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Elles semblent avoir une efficacité similaire.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:
- Les trithérapies pourraient diminuer les exacerbations dans une population limitée de patients avec BPCO (Trimbow® et Trelegy®) ou asthme (Trimbow®) comparé à une bithérapie.

Indications initiales et actuelles

L'indication initiale pour ces deux spécialités était la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA.
Depuis leur commercialisation, cette indication a été étendue aux patients insuffisamment contrôlés sous LABA + LAMA.[1,2]
Pour la spécialité Trimbow®, les modifications supplémentaires sont les suivantes :

- Nouvelle indication pour le traitement de l'asthme insuffisamment contrôlé sous CSI à dose moyenne ou élevée + LABA ayant présenté au moins une exacerbation l'année précédente.
- Nouveau dosage plus élevé pour l'asthme uniquement.
- Ajout d'une forme poudre à inhaler pour la BPCO.[1]

Le point sur l'efficacité

BPCO

Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)
Pas de nouvelles études trouvées selon notre méthodologie.

Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®)

Une RCT (IMPACT[3]) **a évalué l'effet de la trithérapie** fluticasone + vilantérol + uméclidinium (CSI + LABA + LAMA) versus **fluticasone + vilantérol** (CSI + LABA) ou **uméclidinium + vilantérol** (LAMA + LABA) pendant 52 semaines chez des patients avec une BPCO modérée à sévère et au moins une exacerbation dans l'année précédente.

- **Taux annuel d'exacerbations modérées à sévères** (critère d'évaluation primaire) : la trithérapie est

légèrement **plus efficace qu'une bithérapie**.
- Trithérapie versus CSI + LABA : 0,91 exacerbations par an versus 1,07, RR 0,85; IC 95%, 0,80 à 0,90; 15% différence.
- Trithérapie versus LAMA + LABA: 0,91 exacerbations par an versus 1,21, RR 0,75; IC 95%, 0,70 à 0,81; 25% différence.

Mortalité toutes causes: une analyse secondaire de l'étude IMPACT montre une **mortalité moindre sous trithérapie que sous LAMA + LABA** : 2,4% versus 3,2%, HR 0,72 (95% IC, 0,53 à 0,99), mais les résultats versus CSI + LABA ne sont pas statistiquement significatifs (2,4% versus 2,6%).[4]

Trithérapies en général

- Une Cochrane Review (van Geffen 2023[5]) a regroupé certaines études initiales et d'autres plus récentes ayant évalué l'efficacité des trithérapies versus LABA + LAMA.
  - 4 études, 3 études de 52 semaines et une étude de 24 semaines. Au total n = 15 412, personnes de 65 ans en moyenne, avec une BPCO pour la plupart symptomatique, un VEMS < 50% et au moins une exacerbation modérée à sévère dans l'année précédente.
  - **Réduction des exacerbations modérées à sévères** : RR 0,74 ; IC 95% 0,67 à 0,81 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,46 à 1,08 exacerbations modérées à sévères/an (trithérapie) versus 0,59 à 1,42 (LABA+LAMA). L'efficacité semble être **supérieure en cas d'éosinophilie** (limite à 150/µl dans 3 études et 200/µl dans une étude) : RR 0,67 ; IC 95% 0,60 à 0,75.
  - **Réduction du nombre d'exacerbations sévères** : RR 0,75 ; IC 95% 0,67 à 0,84 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,07 à 0,14 exacerbations sévères/an (trithérapie) versus 0,09 à 0,19 (LABA+LAMA).
  - **Amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente** (différence d'au moins 4 points selon score SGRQ) : 42,4% vs 35,3%, OR 1,35 ; IC 95% 1,26 à 1,45 (**haut degré de certitude**), ce qui correspond à 71 personnes ayant une meilleure qualité de vie pour 1000 personnes traitées.
  - **Réduction de la mortalité toutes causes** : 1,4% vers 2%, OR 0,70 ; IC 95% 0,54 à 0,90 **(faible degré de certitude)**, ce qui correspond à 6 décès en moins pour 1000 personnes traitées.
  - Résultats en-dessous du seuil de pertinence clinique pour un autre score de mesure de dyspnée et pour le VEMS.
- Une étude de cohorte[6,7] évaluant les trithérapies par rapport aux bithérapies LABA + LAMA dans la BPCO n'a pas trouvé de différence en termes de nombres d'exacerbations modérées à sévères. Dans cette étude, seulement 20% des patients inclus avait présenté au moins 2 exacerbations l'année précédente, ce qui représente une population moins sévèrement malade que celle des autres études citées ici. Des analyses de sous-groupe ont par contre montré une plus grande efficacité des trithérapies en cas d'éosinophilie ou d'exacerbations fréquentes.

Asthme

Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

- En 2021, l'association béclomethasone + formotérol + glycopyrronium a reçu l'indication asthme chez l'adulte, sur base des études TRIGGER et TRIMARAN discutées dans le Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021. Seule l'étude TRIMARAN a montré un (faible) avantage sur le nombre d'exacerbations par rapport à une bithérapie CSI + LABA : 1,8 versus 2,2, une exacerbation en moins sur 3 ans de traitement.
- Un dosage plus élevé (pour le CSI uniquement) a également été mis sur le marché spécifiquement pour l'asthme, sur base de l'étude TRIGGER qui n'avait pourtant pas montré de bénéfice sur les exacerbations par rapport à une association CSI + LABA (voir Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021).

Trithérapies en général

- Une revue systématique avec méta-analyse (Kim 2021[8]) a évalué l'effet de l'ajout d'un LAMA à une bithérapie CSI + LABA **par rapport à une bithérapie CSI + LABA.**
  - 20 RCT, n = 11 894 adultes et enfants à partir de l'âge de 6 ans avec asthme modéré à sévère, utilisation du tiotropium dans un dispositif séparé pour les enfants. La majorité des informations

proviennent d'études ayant duré de 24 à 52 semaines.
  - **Légère réduction du risque d'exacerbation sévère**: 0,35 exacerbation sévère par an versus 0,41, RR 0,83 ; IC à 95% 0,77 à 0,90 (degré de certitude élevé).
  - **Amélioration cliniquement non pertinente du contrôle de l'asthme** : différence moyenne de 0,04 points sur une échelle de 0 à 6. Une différence cliniquement pertinente est définie par une différence d'au moins 0,5 point.
  - **Pas de bénéfice sur la qualité de vie ou la mortalité** (degré de certitude élevé).
- Une Cochrane Review (Oba 2022[9], 17 études, n = 17 161) a également évalué l'efficacité des trithérapies par rapport aux CSI + LABA chez des adultes et des adolescents avec asthme non contrôlé pendant une durée moyenne de 26 semaines.
  - **Réduction des exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes oraux** (CSO) avec des doses moyennes ou élevées de trithérapie par rapport à des doses moyennes de CSI + LABA (HR 0,84; IC à 95%, 0,71 à 0,99) Cette réduction est plus marquée chez les personnes ayant des antécédents d'exacerbations dans l'année précédente (HR 0,69 ; IC à 95%, 0,58 à 0,82, degré de certitude élevé).
  - Pas de différence pour les hospitalisations
  - **Pas ou peu de différence** cliniquement pertinente pour les **symptômes** ou la **qualité de vie** par rapport à une bithérapie.

Le point sur les effets indésirables

BPCO

Pneumonies

- La Cochrane Review de 2023[5] confirme un risque de pneumonie pour les trithérapies versus LABA + LAMA : 18 pneumonies supplémentaires pour 1000 personnes traitées par trithérapie : 3,3% versus 1,9%, OR 1,74 ; IC 95% 1,39 à 2,18 (degré de certitude modéré).
- L'étude de cohorte Suissa 2020[10] aboutit au même résultat : 4% de pneumonies pour les trithérapies versus 2% pour les associations LAMA + LABA.

Sécurité cardiovasculaire

- Le profil de sécurité cardiovasculaire des bi- et trithérapies contenant de l'uméclidinium et du vilantérol a été évalué lors d'une étude sur 52 semaines chez des patients présentant une BPCO à risque d'exacerbation, dont une majorité avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Par rapport à une association fluticasone + vilantérol, les événements cardiovasculaires, y compris sévères n'ont pas été plus fréquents avec la bi- ou la trithérapie.[11]

Asthme

- La revue systématique Kim 2021[8] rapporte plus de sécheresse de bouche et de dysphonie chez les utilisateurs de la trithérapie par rapport aux CSI + LABA.

Position des guidelines

BPCO

- Selon GOLD 2024, une trithérapie peut être proposée aux patients du groupe E (≥ 2 exacerbations modérées l'année précédente ou ≥ 1 exacerbation ayant entraîné une hospitalisation) ayant une éosinophilie ≥ 300/ µl.[12]

Asthme

- Selon GINA 2024, l'ajout d'un LAMA à une bithérapie CSI + LABA peut être considérée chez les patients dont l'asthme demeure incontrôlé malgré l'utilisation correcte de CSI + LABA à dose moyenne ou élevée.[12]

Conclusion du CBIP

- Dans la **BPCO**, le rôle des CSI semble un peu réhabilité pour certaines catégories de patients.
  - Les trithérapies CSI + LABA + LAMA semblent légèrement plus efficaces que les bithérapies LABA + LAMA
    - pour diminuer les exacerbations modérées à sévères, en particulier chez les patients avec éosinophilie et exacerbations l'année précédente.
    - semblent améliorer la qualité de vie.
    - semblent diminuer la mortalité mais ceci est à confirmer puisqu'il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire dans les études.
  - Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité.
  - Il est confirmé que l'ajout d'un CSI expose à un risque accru de pneumonie.
- Dans l'**asthme** (indication pour Trimbow® mais pas pour Trelegy®),
  - le **bénéfice** semble **limité** pour diminuer les **exacerbations** par rapport à l'optimisation d'une bithérapie CSI + LABA.
  - Une trithérapie peut permettre de **diminuer le recours aux CSO** lors d'une exacerbation.
  - Il n'y a **pas de bénéfice** sur la **qualité de vie**, les **symptômes** ou la **mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Des comparaisons indirectes semblent montrer une efficacité similaire.

Sources

1 Trimbow : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024

2 Trelegy Ellipta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024

3 N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901

4 Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 12, pp 1508–1516, Jun 15, 2020

5 van Geffen_WH, Tan_DJ, Walters_JAE, Walters_EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 12. Art. No.: CD011600.

DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.

6 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD. Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007

7 Is Triple Therapy Better than Dual Long-Acting Bronchodilators for COPD patients? N ENgl Med J Journal Watch April 14, 2020.

8 *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.7872

9 Oba_Y, Anwer_S, Maduke_T, Patel_T, Dias_S. E#ectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799.

DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2.

10 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. CHEST 2020; 157(4):846-855. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007

11 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. Respiratory Research (2020) 21:139. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w

12 https://goldcopd.org/2024-gold-report/

13 https://ginasthma.org/2024-report/

Le point sur les antiviraux contre l'hépatite C, Maviret® et Vosevi®, 5 ans après leur commercialisation

Les **antiviraux à action directe (AAD) glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®) et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (Vosevi®)** ont été commercialisés il y a cinq ans pour le traitement de l'hépatite C chronique. Dans notre article Folia d'avril 2023, nous faisions le point sur les premiers AAD contre l'hépatite C, 10 ans après leur commercialisation. Voici ce que nous y concluions :
- Les associations d'AAD ont une très grande efficacité (jusqu'à plus de 90%) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS), définie comme une charge virale indétectable à 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral.
- Des études observationnelles montrent une réduction de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.
- En termes de sécurité, cependant, on ne dispose pas de suffisamment d'études observationnelles à grande échelle et au long cours pour pouvoir se prononcer sur la sécurité à long terme des AAD.

Depuis cet article, nous n'avons pas trouvé de nouvelles données sur la sécurité et l'efficacité des AAD dans nos sources.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:

Le glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®) et le sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (Vosevi®) appartiennent au groupe des antiviraux à action directe utilisés dans l'hépatite C, très efficaces dans l'élimination du virus de l'hépatite C. Ils pourraient également avoir un effet positif sur l'incidence de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.

Les différents entretiens de Bon Usage des Médicaments (BUM)

Dans cet article nous aborderons principalement quatre BUM :

- BUM Asthme ;
- BUM BPCO ;
- BUM Trajet de démarrage diabète ;
- BUM Revue de la médication ;
- NB: programme de sevrage aux benzodiazépines et apparentés.

Pour un aperçu rapide des différents BUM, téléchargez la fiche récapitulative.

Qu'est-ce qu'un BUM ?

Un BUM est un entretien d'accompagnement de ***Bon Usage des Médicaments***. Anciennement, cette prestation était appelée « Entretien d'accompagnement de Nouvelle Médication (ENM) ». Il s'agit en fait d'un accompagnement du patient par le pharmacien à travers plusieurs entretiens, en collaboration avec le médecin. En fonction du type de BUM, ce service peut être initié à la demande du patient, par le pharmacien ou le médecin.

BUM Asthme

Objectif

L'objectif du BUM Asthme est d'assurer un traitement optimal et d'en améliorer la performance chez les patients asthmatiques.

Public cible et conditions

Le BUM Asthme peut être initié soit par le pharmacien, soit à la demande du patient, soit sur base d'une prescription du médecin *(R/ BUM Asthme)*.

Les critères d'éligibilité pour fournir ce service sont :

- Patient asthmatique ;
  - à qui a été **prescrit, pour la première fois au cours des 12 derniers mois, un corticoïde à inhaler** OU
  - qui prend de façon chronique un corticoïde inhalé et chez qui **l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé**.
    Dans ce cas, les conditions suivantes doivent être remplies et contrôlées :
    - le patient n'a pas bénéficié d'un BUM dans le courant des 12 derniers mois ET
    - le contrôle de l'asthme est insuffisant (réveil en raison de plaintes d'asthme ou d'essoufflement ; utilisation répétée d'une médication de la crise).

Médicaments concernés

- Corticoïdes à inhaler
  - En monopréparation ou en préparation combinée ;
  - Sous forme d'aérosols doseurs ou d'inhalateurs à poudre sèche.

Contenu

Le BUM Asthme est composé de deux entretiens, réalisés par le pharmacien :

- **Un entretien d'information** qui a différents objectifs :
  - compléter et/ou corriger les connaissances du patient par rapport aux médicaments du traitement de l'asthme (traitement de crise >< traitement de fond) ;
  - évaluer le contrôle de l'asthme ;
  - expliquer et/ou vérifier la technique d'inhalation ;
  - stimuler l'observance thérapeutique ;

  - informer et/ou vérifier les éventuels effets indésirables et/ou la corticophobie.
- **Un entretien de suivi** lors duquel le pharmacien contrôle et rectifie la technique d'inhalation, il évalue l'observance thérapeutique et le contrôle de l'asthme, et il questionne le patient sur son ressenti vis-à-vis du traitement. Durant ce deuxième entretien, le pharmacien vérifie également les points d'attention qui ont été mis en évidence durant le premier entretien. Il en profite également pour rappeler les mesures non-médicamenteuses en fonction du profil du patient (p.ex. la cessation tabagique, les facteurs déclenchants allergiques ou non allergiques, le sport/efforts…).

Implication du médecin

En cas d'accord du patient ou si le BUM a été prescrit par le médecin, le pharmacien donne un feedback au médecin (par voie électronique, par téléphone ou par courrier).

Honoraires et remboursement

Chaque entretien est rémunéré, pour le pharmacien d'officine, par l'INAMI.
Ce service est intégralement remboursé, et donc gratuit, pour le patient.

BUM BPCO

Objectif

L'objectif du BUM BPCO est d'améliorer l'utilisation des inhalateurs (la technique d'inhalation), l'adhésion thérapeutique et les connaissances du patient sur la maladie et son traitement, et de réduire ainsi le nombre d'hospitalisations dues à des crises aiguës (exacerbations).

Public cible et conditions

Le BUM BPCO peut être initié soit par le pharmacien, soit à la demande du patient, soit sur base d'une prescription du médecin *(R/ BUM BPCO)*.

Les critères d'éligibilité pour fournir ce service sont :

- Patient **ambulatoire atteint de BPCO** ;
- ET âgé de **50 ans ou plus** (si le BUM est prescrit par le médecin, ce critère ne doit pas être pris en compte) ;
- ET **en traitement** avec des LAMA et/ou LABA (voir plus loin) (au moins 1 délivrance au cours des 12 derniers mois).

Ce projet cible essentiellement les patients atteints de BPCO qui ont besoin d'un accompagnement personnalisé par le pharmacien. Il s'agit principalement des patients qui sont soit peu compliants, soit sévèrement essoufflés soit fumeurs et/ou ceux qui utilisent fréquemment leur traitement « d'urgence ».

Médicaments concernés

- Inhalateurs à poudre ou aérosols doseurs contenant :
  - une spécialité monocomposée remboursée à longue durée d'action (LABA ou LAMA) ;
  - OU une association remboursée à longue durée d'action (LABA+LAMA ; LABA+CSI ; LABA+LAMA+CSI).

Contenu

Tout comme le BUM Asthme, le BUM BPCO est composé de deux entretiens, réalisés par un pharmacien. Le patient a droit à deux entretiens par année civile :

- **Un entretien d'information** consacré à la pathologie, à son traitement (notamment le bon usage des dispositifs d'inhalation) et aux habitudes de vie du patient.
  - *Pour préparer l'entretien d'information*, le pharmacien **rassemble les données** présentes dans le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP) du patient afin d'évaluer la sévérité de la BPCO (sur base du traitement), l'adhésion thérapeutique et le statut vaccinal ;
  - Le pharmacien demande au préalable au patient d'apporter son ou ses inhalateur(s) pour l'entretien.

  - *Au cours de l'entretien d'information,* le pharmacien vérifie le **bon usage** du ou des inhalateur(s) (p.ex. la force d'inspiration pour les inhalateurs à poudre, coordination pour les aérosols doseurs). Le pharmacien questionne le patient sur les **symptômes** ressentis et son **mode de vie**. Il est également important de vérifier les **connaissances** du patient, son **expérience**, ses **craintes** et ses **attentes** par rapport à la maladie et au traitement.
  - Le pharmacien motive également le patient à entretenir un **mode de vie sain** et donne les **conseils hygiéno-diététiques**.
  - *Après l'entretien,* le pharmacien documente les éventuels points d'attention identifiés lors de l'entretien d'information et les interventions proposées en utilisant soit le modèle de compte-rendu soit le software officinal. Dans le courant de l'année, un E-form sera mis à disposition des pharmaciens.
  - Le médecin qui reçoit ces informations décide avec le pharmacien des problèmes à traiter en priorité, comment les traiter et qui va les communiquer au patient.
- **Un entretien de suivi** : passage en revue des points d'attention et des points d'action qui ont été mentionnés lors du premier entretien.

Implication du médecin

Le médecin peut initier un BUM BPCO. En cas d'accord du patient ou si le BUM a été prescrit par le médecin, le pharmacien donne un feedback au médecin (par voie électronique, par téléphone ou par courrier).
Le médecin qui reçoit le compte rendu de l'entretien décide avec le pharmacien des problèmes à traiter en priorité, comment les traiter et qui va les communiquer au patient.

Honoraires et remboursement

Chaque entretien du BUM BPCO est rémunéré, pour le pharmacien d'officine, par l'INAMI (*CNK entretien d'information : 5522-149 et CNK entretien de suivi : 5522-156*).
Ce service est intégralement remboursé, et donc gratuit, pour le patient.

BUM Trajet de démarrage diabète

Cet entretien, anciennement appelé « Pré-trajet diabète » a été remplacé par le « Trajet de démarrage diabète ». Il a pour but de mieux encadrer les patients diabétiques de type 2 qui se trouvent à un stade débutant de la maladie, et donc qui ne suivent ni un Trajet de soins, ni un programme mis en place par un Centre spécialisé dans l'autogestion du diabète.

Dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 2, le médecin généraliste peut orienter son patient vers différents types de dispensateurs autorisés à dispenser l'éducation au diabète (éducateur au diabète, diététicien, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien). Le pharmacien peut alors dispenser au patient une séance d'éducation au diabète afin d'inciter l'observance thérapeutique.

Objectif

Le BUM diabète ou « Trajet de démarrage diabète » a donc pour objectif d'encadrer les personnes diabétiques de type 2 dans un stade précoce de la maladie, notamment en ce qui concerne l'observance thérapeutique.

Public cible et conditions

Ce service est initié par le médecin généraliste.
Les critères d'éligibilité pour fournir ce service en officine sont :

- Le patient est suivi dans le cadre d'un Trajet de démarrage Diabète de type 2 ;
- Le patient a un Dossier Médical Global (DMG) et n'est pas inclus ni dans un trajet de soins diabète ni dans une convention diabète ;
- La séance d'éducation au diabète est prescrite par le médecin généraliste :*R/ Trajet démarrage diabète - observance - en individuel/groupe*.
- Le pharmacien suit une formation annuelle de 2 heures au moins sur le diabète et/ou l'éducation au

diabète ;
- L'éducation au diabète est basée sur un protocole défini, avec un feed-back au médecin généraliste à la fin des séances ou après une année civile.

Contenu

La séance d'éducation à l'observance thérapeutique peut se faire de manière individuelle ou en groupe. Lors de ces séances, le pharmacien aborde les éventuels problèmes rencontrés dans la prise des médicaments avec le patient.
Pendant ces séances, lors de leur préparation ou du suivi, le pharmacien :

- Réalise un examen préliminaire de l'ensemble de la médication prise par le bénéficiaire et de son observance ;
- Fournit l'information détaillée et compréhensible par le bénéficiaire sur les médicaments, leur bon usage, le moment optimal de leur prise, la gestion de leurs effets indésirables, les associations à éviter (p. ex. AINS et metformine), la conduite à tenir en cas de problème (p. ex. hypoglycémie) et les signaux d'alarme exigeant une consultation médicale ;
- Fournit documents rappelant les messages centraux, validés et adaptés en fonction de la médication ;
- Promeut l'observance thérapeutique et propose des outils de soutien (dépliants d'information, schémas de médication, semainiers, etc.) ;
- Suit l'observance thérapeutique de la médication ;
- Donne un feedback au médecin prescripteur et l'informe sans délai de toute constatation qui justifie une action rapide auprès du patient.

Implication du médecin

C'est le médecin qui initie le BUM Trajet de démarrage diabète, sur base d'une prescription. Le pharmacien se doit de donner un feedback au médecin prescripteur et l'informe sans délai de toute constatation qui justifie une action rapide auprès du patient.

Honoraires et remboursement

Au cours d'une même année civile, un patient sera remboursé pour un maximum de 3 séances d'éducation au diabète données par un dispensateur qui ne les donne pas en tant qu'éducateur en diabétologie, mais bien en tant que diététicien, infirmier, kinésithérapeute ou pharmacien.
Le médecin généraliste ainsi que le pharmacien (CNK 794290 pour une séance individuelle et CNK 794371 pour une séance de groupe) perçoivent un honoraire pour cette prestation. Ce service est intégralement remboursé, et donc gratuit, pour le patient.

BUM Revue de la Médication

Objectif

L'objectif de la revue de médication est d'optimiser l'usage des médicaments. Cet objectif peut être atteint en optimisant les médicaments pris par les patients, par exemple en améliorant l'observance thérapeutique, en corrigeant l'utilisation des médicaments et en identifiant les problèmes liés aux médicaments (p. ex. effets indésirables, problèmes liés aux interactions médicamenteuses…).

Public cible et conditions

Le BUM Revue de la Médication peut être initié soit par le pharmacien de référence, soit à la demande du patient, soit sur base d'une prescription du médecin *(R/ BUM Revue de la Médication)*, soit en concertation entre le médecin et le pharmacien pour les patients communs.

Les critères d'éligibilité pour fournir ce service sont :

- Patient **ambulatoire prenant au moins 5 médicaments chroniques remboursés** ;
- Le pharmacien est le « **pharmacien de référence** » (le pharmacien de référence est le pharmacien d'officine librement choisi par les patients chroniques pour l'accompagnement et le suivi de leur usage des médicaments) ;

- Le pharmacien possède **un espace de confidentialité** dans l'officine ;
- Le pharmacien **enregistre** toutes les données dans le formulaire électronique (E-form) ;
- Le pharmacien **envoie le rapport** (E-form) au médecin au terme de la revue de médication (par voie électronique (e-health box) ou en version papier).

Contenu

Le BUM Revue de la Médication est composé de deux entretiens, réalisés par un pharmacien. Le patient peut bénéficier d'une revue de la médication remboursée tous les 2 ans.
Le processus de revue de la médication est divisé en plusieurs étapes :

1. Initiation du service et invitation du patient ;
2. Préparation de l'entretien ;
3. Anamnèse et entretien avec le patient ;
4. Analyse pharmacothérapeutique ;
5. Partage du plan d'action avec le médecin traitant ;
6. Discussion du plan d'action avec le patient ;
7. Suivi et adaptation du schéma de médication.

Pour en connaitre davantage concernant le BUM Revue de la Médication, lisez notre articleFolia d'avril 2023.

Implication du médecin

Le médecin peut initier un BUM Revue de la Médication. Si c'est le pharmacien qui l'initie, il doit prévenir le médecin traitant du patient concerné. Lors du processus, le pharmacien doit soumettre au médecin les propositions d'action, notamment celles qui nécessitent l'accord du médecin. Au terme du processus, le pharmacien doit soumettre au médecin le résultat de la revue de médication afin qu'il valide les propositions d'action.

Honoraires

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

Ce service est intégralement remboursé (tous les 2 ans maximum), et donc gratuit, pour le patient. Une revue de la médication supplémentaire peut exceptionnellement être réalisée si le médecin la prescrit en raison d'un besoin spécifique du patient.

NB : programme de sevrage aux benzodiazépines et apparentés

Cette initiative n'est pas considérée comme un BUM. Cependant, il est important de rappeler que depuis le 1er février 2023, un programme de sevrage progressif, encadré par le médecin et le pharmacien, peut être proposé à certains utilisateurs chroniques de benzodiazépines et de *Z-drugs*.
Pour en connaitre davantage concernant le programme de sevrage aux benzodiazépines, lisez notre article Folia de février 2023. Un e-learning est également disponible afin de vous exercer.

Sources

- APB, Entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) asthme : Fiche d'information pour le médecin, consulté le 27/05/2024.

- APB, BUM Asthme – En pratique, consulté le 27/05/2024.
- APB, BUM BPCO – Conditions & Rémunération, consulté le 27/05/2024.
- APB, BUM Trajet de démarrage Diabète, consulté le 27/05/2024.
- APB, Revue de la médication : En pratique, consulté le 27/05/2024.
- INAMI, Diabète débutant : Les avantages d'un Trajet de démarrage pour les patients diabétiques de type 2, consulté le 15/05/2024.
- INAMI, Dispenser l'éducation au diabète en tant que pharmacien, aux patients en Trajet de démarrage Diabète de type 2, consulté le 31/07/2024.
- INAMI, Trajet de démarrage Diabète de type 2 : Votre rôle central en tant que médecin généraliste, consulté le 31/07/24.
- INAMI, Un nouveau service du pharmacien pour le patient asthmatique chronique : l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) et Un nouveau service en pharmacie pour le patient asthmatique chronique : l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM), consultés le 27/05/2024.

Nouveautés médicaments septembre 2024

Nouveautés en médecine spécialisée
- bérotralstat (Orladeyo®▼ 🫘): prévention des crises d'angioedème
- mavacamten (Camzyos®▼🔻): cardiomyopathie hypertrophique obstructive
- ropeginterféron alfa-2b (Besremi® 🫘): polycythémie vraie

Nouveautés en oncologie
- dostarlimab (Jemperli®▼🔻): cancer de l'endomètre
- ivosidénib (Tibsovo®▼🔻): leucémie aiguë myéloïde et cholangiocarcinome

Nouveauté en première ligne
- atomoxétine (Atomoxétine Arega®): traitement du TDAH
- lactobacillus gasseri + lactobacillus rhamnosus (Intigyne®): normalisation et maintien du microbiote vaginal
- naldémédine (Rizmoic®): constipation induite par les opioïdes

Nouvelles indications
- acide bempédoïque et acide bembédoïque + ézétimibe (Nilemdo®▼ et Nustendi®▼): maladie cardiovasculaire (avérée ou à haut risque)
- dupilumab (Dupixent®) : BPCO
- risankizumab (Skyrizi®) : colite ulcéreuse

Prescriptions
- minoxidil 5%

Arrêts de commercialisation
- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Remboursements
- atogépant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)

Arrêts de remboursement
- tasonermine (Beromun®)

▼: 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/1,73m^2).
🫘 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m^2), 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 30 août 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'octobre .

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

Nouveautés en médecine spécialisée

bérotralstat (Orladeyo®▼ 🫘)

Le **bérotralstat** (**Orladeyo®▼** 🫘, chapitre 20.3., voie orale) a pour indication la **prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire** (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus (synthèse du RCP).[1]

Il s'agit d'un inhibiteur de la kallicréine. Chez les patients atteints d'angioedème, l'hyperactivité de la kallicréine entraîne une augmentation des taux de bradykinine qui engendre les crises d'angioedème.[2]
La prise de bérotralstat expose à des risques de douleurs abdominales, de vomissements, de reflux gastro-œsophagien, de diarrhée, de céphalées et de douleurs dorsales.
Une prise de plus de 150 mg par jour expose à un risque d'**allongement de l'intervalle QT**.[3]
La prise de bérotralstat doit être évitée chez les patients atteints d'**insuffisance hépatique modérée à sévère** et d'**insuffisance rénale sévère** en raison du risque de l'allongement de l'intervalle QT. En cas de prise nécessaire, le patient doit être suivi cardiologiquement.
Commentaire du CBIP
Comme le mentionne *La Revue Prescrire*, il n'y a pas de données d'efficacité du bérotralstat en comparaison aux autres traitements préventifs existants.[4]
Tout comme *The Medical Letter,* le CBIP souligne également la nécessité d'obtenir des données comparatives avec les autres traitements existants. Les effets secondaires potentiels sont également à prendre en compte lors de la prise du bérotralstat.

Efficacité

- Son efficacité a été évaluée dans un essai regroupant 121 patients atteints d'angioedème héréditaire. Les participants ont pris chaque jour 150 mg de bérotralstat durant 24 semaines. Ils ont présenté 1,3 crise par mois en moyenne contre 2,4 crises par mois dans le groupe placebo.[2]

Posologie: 1 gélule/jour à prendre avec de la nourriture.

Coût: 12636€, remboursé en Fa! (voir conditions de remboursement et formulaire).

mavacamten (Camzyos®▼)

Le **mavacamten** (Camzyos®▼, chapitre 1.14.3., usage hospitalier, voie orale) a pour indication le traitement de la **cardiomyopathie hypertrophique obstructive** (CMHo) symptomatique chez les patients adultes (synthèse du RCP).[1]
Il s'agit d'un inhibiteur réversible de la myosine cardiaque.
Commentaire du CBIP
Le mavacamten expose à un risque sérieux d'**insuffisance cardiaque**. C'est pourquoi, les patients doivent être rigoureusement suivis lors de l'instauration du traitement et tout au long du traitement.[2]
D'après l'étude réalisée, le mavacamten semble améliorer les symptômes, mais des données supplémentaires sont nécessaires quant à son efficacité et sa sécurité sur le long terme.[3] L'aficamten, une autre molécule de la même classe, a également fait l'objet d'une étude mais n'est pas encore disponible sur le marché.
Une checklist pour les professionnels de la santé, ainsi qu'une carte et un guide pour le patient sont mis à disposition (voir matériel Risk Minimization Activities (RMA)).

Efficacité

- L'efficacité du mavacamten a été évaluée dans une étude contrôlée contre placebo. 251 participants adultes atteints de CMHo ont été inclus soit dans le groupe recevant le mavacamten, soit dans le groupe placebo. Les participants prenaient préalablement soit un β-bloquant, soit un antagoniste du calcium et ont continué à les recevoir durant l'étude.
  Après 30 semaines, 37% des participants du groupe mavacamten ont vu une amélioration de leurs capacités à faire de l'exercice, de leurs symptômes ou de leur consommation en oxygène contre 17% du groupe placebo.

Effets indésirables: les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des étourdissements, de la dyspnée, un dysfonctionnement systolique ainsi qu'une syncope.[1]

Posologie: voir RCP.[1]

Coût: 1423€, remboursé en b! (voir conditions de remboursement et formulaire).

ropeginterféron alfa-2b (Besremi®)

Le **ropeginterféron alfa-2b** (**Besremi®**, chapitre 12.3.2.3.1., injection sous-cutanée) a pour indication, en monothérapie chez l'adulte, le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique (synthèse du RCP).[1]

Efficacité

- Son efficacité a été évaluée dans une étude randomisée contrôlée de phase 3 incluant 257 patients. Les participants ont été inclus soit dans le groupe recevant le Besremi®, soit dans le groupe recevant de l'hydroxycarbamide, un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Vaquez. 43% des participants sous Besremi® ont eu des taux de globules rouges normaux après 1 an de traitement. Ce résultat est similaire au traitement par l'hydroxycarbamide.[2]

Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquemment observés : faibles taux de globules blancs et de plaquettes, douleurs articulaires et musculaires, fatigue, syndrome pseudo-grippal et augmentation des taux de gamma-glutamyl-transférase.[2]

Posologie: 100 µg toutes les 2 semaines, puis augmenter graduellement. Maximum 500 µg toutes les 2 semaines.

Coût: 1900,93€, remboursé en a! (voir conditions de remboursement et formulaire).

Nouveautés en oncologie

dostarlimab (Jemperli®▼)

Le **dostarlimab** (**Jemperli®▼**, chapitre 13.3.1., usage hospitalier, perfusion intraveineuse) est un anticorps monoclonal. Il a pour indication en monothérapie ou en association le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué, ou récidivant (synthèse du RCP).[1]
Le dostarlimab doit être administré sous forme de perfusion intraveineuse durant 30 minutes.
Jemperli® expose à un risque de développer des effets indésirables immunologiques.
Avant l'instauration du traitement et pendant le traitement, des tests hématologiques et biologiques doivent être réalisés. De plus, une carte pour les patientes est disponible (voir matériel Risk Minimization Activities (RMA)).

Posologie: voir RCP.[1]

Coût: 5969€, remboursé en a! (voir conditions de remboursement et formulaire).

ivosidénib (Tibsovo®▼)

L'**ivosidénib** (**Tibsovo®▼**, chapitre 13.2.2.11., médicament orphelin à usage hospitalier, voie orale) a pour indications (synthèse du RCP):
- en association avec l'azacitidine, certaines formes de **leucémie aiguë myéloïde** (LAM).[1]

- en monothérapie, le traitement de certaines forme de **cholangiocarcinome**.[1]
Selon le RCP, un **électrocardiogramme** doit être réalisé **avant l'instauration du traitement**, au moins 1x/semaine pendant les 3 premières semaines de traitement puis mensuellement afin de surveiller l'intervalle QT.
Une **numération de la formule sanguine** doit également être réalisée **avant l'initiation du traitement** et ensuite au moins 1x/semaine durant le premier mois de traitement, 1 fois toutes les 2 semaines durant le second mois et puis à chaque consultation médicale si indiqué.
Tibsovo® expose à un risque de développer un **syndrome de différenciation** chez les patients traités pour une LAM. Le syndrome de différentiation, pouvant être fatal en l'absence de traitement, est associé à une prolifération et une différentiation rapides des cellules myéloïdes.[1] A ce titre, une carte expliquant les symptômes et la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'apparition de ceux-ci est disponible pour ces patients (voir matériel Risk Minimization Activities (RMA)).

Posologie: 2 comprimés de 250 mg 1x/J (en association avec l'azacitidine pour le traitement de la LAM).

Coût: 14628€, remboursé en a! (voir conditions de remboursement et formulaire).

Nouveautés en première ligne

atomoxétine (Atomoxétine Arega®)

Depuis octobre 2023, l'atomoxétine (Strattera®) n'était plus disponible en Belgique. Une nouvelle spécialité à base d'**atomoxétine** (**Atomoxétine Arega®**, chapitre 10.4.) est désormais commercialisée. Elle a pour indication, selon le RCP, le traitement du **TDAH** chez l'enfant > 6 ans et chez l'adulte dont les symptômes de TDAH préexistaient dans l'enfance.[1]
Dans un premier temps, uniquement les dosages de 80 mg et 100 mg seront disponibles. D'autres dosages (moins élevés) devraient suivre rapidement.
Commentaire du CBIP
L'atomoxétine n'exerce pas d'effet psychostimulant et son effet ne se fait ressentir qu'après quelques semaines. Son efficacité est plus limitée et son profil de sécurité est moins favorable par rapport aux psychostimulants. De plus, chez les adultes atteints de TDAH, l'efficacité et l'innocuité à long terme restent questionnées, voir 10.4. Médicaments du TDAH et de la narcolepsie.

Posologie : 1 gélule 1 à 2x/jour (1x/jour pour les dosages de 80 mg et 100 mg)

Coût : 120,90€ pour la boite de 28 gélules de 80 mg ou 100 mg

lactobacillus gasseri + lactobacillus rhamnosus (Intigyne®)

L'association de ***Lactobacillus gasseri*** et de ***Lactobacillus rhamnosus*** (**Intigyne®**, chapitre 6.1.2.) a pour indications (synthèse du RCP):
- la normalisation du microbiote vaginal perturbé après traitement antibiotique d'une vaginose bactérienne.[1]
- le maintien du microbiote vaginal normal en cas d'infections vaginales récurrentes.[1]
Commentaire du CBIP
Des associations de *Lactobacillus* existent déjà sous forme de dispositifs médicaux mais, Intigyne® est le premier médicament à base de *Lactobacillus* disponible sur le marché. Comme mentionné dans le Répertoire, le traitement vaginal préventif par *Lactobacillus* semble efficace, mais des études comparatives de bonne qualité avec d'autres options thérapeutiques manquent.
Dans le guideline du WOREL concernant le traitement de la vaginite et de la vaginose aiguës, le traitement par probiotiques n'est pas conseillé en raison du manque de preuves probantes quant à son efficacité.

Posologie : 1 gélule à insérer au fond du vagin le soir au coucher pendant 6 à 8 jours (après traitement antibiotique d'une vaginose bactérienne) et pendant 4 à 6 jours (pour le maintien d'un microbiote vaginal normal en cas d'infections vaginales récurrentes).[1]

Précautions particulières: ne pas utiliser pendant les règles.

Coût: 22,89€ pour 10 gélules vaginales.

naldémédine (Rizmoic®)

La **naldémédine** (**Rizmoic®**, chapitre 8.4., voie orale) a pour indication le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les adultes ayant été préalablement traités par laxatifs (synthèse du RCP).[1]
Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs aux opioïdes situés dans le système digestif.[2]
La naldémédine ne modifie pas l'effet analgésique des opioïdes.
Commentaire du CBIP
D'après les études réalisées, la naldémédine semble plus efficace que le placebo.
Cependant, il faudrait davantage de données évaluant l'efficacité de la naldémédine face à la méthylnaltrexone, également antagoniste des récepteurs aux opioïdes.
Des données comparatives sur l'efficacité de ces antagonistes des récepteurs aux opioïdes par rapport aux laxatifs classiques sont nécessaires.
Des mesures diététiques et une hydratation adéquate restent importantes et ne doivent pas être négligées.

Efficacité

- L'efficacité de la naldémédine a été évaluée dans 4 études.
- **COMPOSE-1** et **COMPOSE-2** sont 2 études multicentriques randomisées en double aveugle réalisées sur 12 semaines. 1 095 patients prenant opioïdes (à long terme) pour des douleurs chroniques non cancéreuses ont été inclus et ont été assignés soit au groupe naldémédine, soit au groupe placebo.
- Le **critère d'évaluation primaire** était l'émission d'au moins 3 selles par semaine de façon spontanée et ce, durant au moins 9 semaines sur les 12 (dont 3 des 4 dernières semaines des études).
- **Résultats**: 50% des patients ayant pris la naldémédine ont obtenu le résultat souhaité, contre 34% des patients sous placebo ($p<0,001$). L'incidence d'apparition des effets indésirables était similaire dans les 2 groupes.[3,4]
- Dans l'étude **COMPOSE-4** (étude randomisée en double aveugle durant 2 semaines incluant des patients sous opioïdes dans le traitement de douleurs cancéreuses), 71% des patients ayant pris la naldémédine pendant deux semaines ont obtenu le résultat souhaité, contre 34% des patients sous placebo ($p<0,0001$). L'étude **COMPOSE-5** (extension de l'étude COMPOSE-4, effectuée en open-label durant 12 semaines) a évalué la sécurité de la naldémédine. 80% des patients prenant la naldémédine ont présenté des effets indésirables. Ces derniers étaient légers à modérées et essentiellement gastro-intestinaux.[5]

Innocuité

- Contre-indications: occlusion ou perforation gastro-intestinale connues ou suspectées.
- Effets indésirables les plus fréquemment rapportés: douleurs abdominales, diarrhée, nausées et vomissements.

Posologie: 1 comprimé 1x/jour

Coût: 62,99€ pour la boite de 30 comprimés.

Nouvelles indications

acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe (Nilemdo®▼ et Nustendi®▼)

L'acide bempédoïque (Nilemdo®▼, chapitre 1.12.8) et l'association acide bempédoïque + ézétimibe (Nustendi®▼, chapitre 1.12.9) ont reçu une **extension d'indication** pour le **traitement des adultes à haut risque cardiovasculaire ou avec maladie cardiovasculaire** (synthèse du RCP).

- Acide bempédoïque en monothérapie : chez des patients sous statine ou qui ne peuvent pas en recevoir (intolérance ou contre-indication).
- Acide bempédoïque + ézétimibe :
  - chez des patients sous statine ou qui ne peuvent pas en recevoir (intolérance ou contre-indication) et chez qui l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par l'ézétimibe;
  - chez des patients recevant déjà les deux molécules séparément.

Au 1er septembre 2024, **aucun remboursement** n'est prévu **pour cette nouvelle indication**.
Ces spécialités avaient déjà pour indications l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte (synthèse du RCP), pour lesquelles un remboursement est possible (voir Nilemdo® et Nustendi®).
L'extension d'indication se base sur l'étude CLEAR Outcomes, qui a montré une supériorité de l'acide bempédoïque versus placebo pour **diminuer légèrement le risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans une population hétérogène, ce qui ne permet pas de déterminer une population-cible.** Cette nouvelle indication inclut une population plus large que celle investiguée dans l'étude : l'association avec une statine n'a pas été étudiée, et un faible pourcentage de patients prenait aussi de l'ézétimibe.

- Design : RCT, acide bempédoïque versus placebo, durée de suivi moyenne de 40 mois.
- Population : 13 970 personnes, âge moyen 65 ans, blancs (91%), avec maladie cardiovasculaire (70%) ou à haut risque cardiovasculaire (30%), intolérants aux statines ou chez qui une statine est contre-indiquée, dont la moitié présente un diabète, LDL-cholestérol (LDLc) moyen 139 mg/dl.
- Critère d'évaluation primaire : critère composite événement cardiovasculaire majeur (décès de cause cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal ou procédure de revascularisation coronarienne).
- Résultats pour le critère primaire : acide bempédoïque versus placebo : 11,7% vs 13,3% (HR 0,87 ; IC 95% 0,79 à 0,96), ce qui correspond à un NNT de 62.
  - Une analyse de sous-groupe pré-spécifiée montre une **efficacité en prévention primaire** : 5,3% vs 7,6% (HR 0,68, IC 95% 0,53 à 0,87). Les résultats en **prévention secondaire** ne sont **pas statistiquement significatifs**.
- Résultats pour les critères d'évaluation secondaires :
  - Plus efficace pour diminuer les infarctus fatals et non fatals : 3,7% vs 4,8% (HR 0,77 ; IC 95% 0,66 à 0,91).
  - Plus efficace pour diminuer les revascularisations coronariennes : 6,2% vs 7,6% (HR 0,81 ; IC 95% 0,72 à 0,92).
  - Pas d'effet sur les AVC fatals ou non fatals, les décès d'origine cardiovasculaire ou les décès de toute cause.
  - Les taux de LDLc à 6 mois étaient meilleurs sous acide bempédoïque que sous placebo (107 mg/dl vs 136 mg/dl) mais n'ont pas atteint les valeurs-cibles.
- Les personnes sous acide bempédoïque ont présenté plus de goutte et de cholélitiase (3,1% vs 2,1% et 2,2 vs 1,2%), ainsi que des élévations de la créatinine, de l'acide urique et des enzymes hépatiques.[3,5-8] Ces effets indésirables sont connus.

Commentaire du CBIP

- Pour des patients intolérants aux statines, l'acide bempédoïque peut être une option, mais il manque des données comparant l'effet de l'acide bempédoïque aux autres alternatives pour les statines.
- Pour l'association de l'acide bempédoïque avec une statine, il n'y a pas de données sur des critères forts, ni de données comparant l'acide bempédoïque aux autres alternatives.

Posologie : 1 comprimé par jour
Coût : 246,77€ (Nilemdo®) et 267,39€ (Nustendi®) pour 3 mois de traitement, non remboursé pour cette indication au 1er septembre 2024.

dupilumab (Dupixent®)

Le dupilumab (Dupixent®, chapitre 12.3.2.2.2, injection sous-cutanée) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement additionnel des adultes atteints de **BPCO avec éosinophilie et non contrôlés par trithérapie à inhaler** (corticostéroïde inhalé : CSI, β2-mimétique à longue durée d'action : LABA et anticholinergique à longue durée d'action : LAMA) ou bithérapie à inhaler en cas de contre-indication aux CSI (RCP).[1]
Il s'agit du 1er anticorps monoclonal à obtenir cette indication.
Au 1er septembre 2024, **aucun remboursement** n'est prévu **pour cette nouvelle indication**.
Le dupilumab avait déjà pour indications certaines formes de dermatite atopique, d'asthme, de polypose naso-sinusienne, de prurigo nodulaire et d'oesophagite à éosinophiles. Un remboursement est accordé pour certaines de ces indications.
L'extension d'indication est basée sur les études BOREAS et NOTUS[2-5] au design similaire, qui ont montré une **réduction du nombre d'exacerbations modérées à sévères dans une population très spécifique de patients avec BPCO, éosinophilie et à haut risque d'exacerbations**.

- Design : RCT, 52 semaines, dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines versus placebo.
- Population : 939 et 935 personnes, âge moyen 65 ans, blancs (84-90%), , sous trithérapie dont 28% sous haute dose de CSI, éosinophilie moyenne 400/µl, en moyenne 2 exacerbations modérées à sévères l'année précédente, 30 % de fumeurs actifs lors de l'inclusion.
- Critère d'évaluation primaire : nombre annualisé d'exacerbations modérées à sévères : environ 0,3 exacerbation en moins avec le dupilumab par rapport au placebo.
  - BOREAS : 0,8 exacerbation/an vs 1,1 (RR 0,70 , IC 95% 0,58 à 0,86).
  - NOTUS : 0,9 exacerbation/an vs 1,3 (RR 0,66, IC 95% 0,54 à 0,82).
- Critères d'évaluation secondaires cliniques
  - Les patients sous dupilumab rapportent plus d'amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente (amélioration d'au moins 4 points au score SGRQ) que ceux sous placebo.

Posologie : 300 mg toutes les 2 semaines
Coût : 3502,34€ pour 6 injections, non remboursé pour cette indication au 1er septembre 2024.

risankizumab (Skyrizi®)

Le risankizumab (Skyrizi®, chapitre 12.3.2.2.8, perfusion intraveineuse) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de la **colite ulcéreuse active modérée à sévère** chez les adultes insuffisamment contrôlés ou intolérants à une thérapie conventionnelle ou biologique (RCP).[1]
Au 1er septembre 2024, **aucun remboursement** n'est prévu **pour cette nouvelle indication**.
Le risankizumab avait déjà pour indications certaines formes de maladie de Crohn, de psoriasis en plaques et de rhumatisme psoriasique. Un remboursement n'est accordé que pour la maladie de Crohn (situation au 1er septembre 2024).
Le mirikizumab, de la même classe, avait déjà l'indication colite ulcéreuse et est remboursé dans cette indication.
L'extension d'indication pour le risankizumab est basée sur les résultats des études INSPIRE et COMMAND au design similaire qui ont montré **plus de rémission clinique sous risankizumab que sous placebo**.

- Design : RCT
  - INSPIRE : étude d'induction d'une durée de 12 semaines, par voie intraveineuse : 1200 mg de risankizumab ou un placebo aux semaines 0, 4 et 8.
  - COMMAND : étude de maintenance d'une durée de 52 semaines, par voie sous-cutanée : 180 ou 360 mg de risankizumab ou un placebo toutes les 8 semaines.
- Population des deux études : 977 puis 754 patients avec colite ulcéreuse modérée à sévère et une intolérance ou une réponse insuffisante à au moins une thérapie conventionnelle ou avancée, âge moyen 41 ans, (blancs 70%), asiatiques (20-30%).

- Critère d'évaluation primaire : rémission clinique (≤ 1 selle/j et pas plus fréquent qu'à l'inclusion, score de saignement rectal ≤ 1, score endoscopique ≤ 1 sans friabilité)
  - Résultats à 12 semaines (risankisumab, placebo) : 20% vs 6%
  - Résultats à 52 semaines (risankisumab 360 mg, 180 mg, placebo) : 40% vs 38% vs 25%
- Les effets indésirables rapportés sont connus : réaction au site d'injection, rhinopharyngite, élévation des enzymes hépatiques.[2,3]

Coût : 1947€ pour un flacon de 600 mg, non remboursé pour cette indication au 1er septembre 2024.

Prescriptions

minoxidil 5%

La spécialité de minoxidil 5% à application cutanée Alopexy® (Pierre Fabre) peut depuis le 22 août 2024 être délivrée sans prescription médicale. Le minoxidil est utilisé pour le traitement de l'alopécie androgénique. Il expose à un risque de dermatite de contact allergique. Des effets indésirables systémiques tels qu'hypotension et tachycardie ont été rapportés. Des cas d'hyperpilosité à distance par contact avec la zone de peau traitée ont aussi été rapportés.

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.

roxithromycine (Roxithromycine EG®)

La spécialité à base de roxithromycine, Roxithromycine EG®, n'est plus disponible. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des néomacrolides. La roxithromycine était indiquée, selon le RCP, dans le traitement des infections (respiratoires, uro-génitales, de la peau et parties molles) sensibles à la roxithromycine. La roxithromycine n'est pas reprise dans le guide du BAPCOC. D'autres néomacrolides sont disponibles, voir 11.1.2.2. Néomacrolides.

Remboursements

atogépant (Aquipta®)

L'atogépant (Aquipta®), commercialisé depuis mars 2024 est désormais remboursé pour une population spécifique en catégorie à priori. Il s'agit d'un antagoniste du récepteur du CGRP indiqué en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Son efficacité et sa sécurité ont été discutées dans le Folia de mars 2024.
Pour plus d'informations, voir conditions de remboursement et formulaire.

tapentadol (Palexia®)

Le tapentadol (Palexia®), un opioïde puissant, remboursé auparavant en catégorie b! est désormais remboursé en catégorie **b**. Il a comme indication dans le RCP le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères chez les adultes (préparation à libération normale) et le traitement des douleurs chroniques sévères chez les adultes et enfants de plus de 6 ans (préparation à libération prolongée) ne pouvant être contrôlées qu'avec un analgésique opioïde. L'expérience avec le tapentadol est cependant limitée. Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, la place des opioïdes est très limitée: il est peu probable que les opioïdes soient plus efficaces que les non-opioïdes à long terme, et ils entraînent davantage d'effets

indésirables. Voir Folia septembre 2016, Folia février 2018 et 8.3. Opioïdes.

Arrêts de remboursement

tasonermine (Beromun®)

La tasonermine (Beromun®), un facteur de nécrose tumorale alfa-1a, n'est plus remboursé. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier indiqué dans le traitement des sarcomes des tissus mous des membres (synthèse du RCP).

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe

1. Nilemdo®- Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 30 août 2024.
2. Nustendi®- Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 30 août 2024.
3. Med Lett Drugs Ther. 2023 Apr 17;65(1674):62-3 doi:10.58347/tml.2023.1674b.
4. NEJM JWatch March 6, 2023. Cardiovascular Outcome After "Statin-Intolerant" Patients Take Bempedoic Acid.
5. N Engl J Med 2023;388:1353-64. DOI:10.1056/NEJMoa2215024.
6. DOI: 10.1056/NEJMe2300793.
7. DOI: 10.1056/NEJMe2301490.
8. ACP Journal Club. doi:10.7326/J23-0044.

dupilumab

1. Dupixent®-Résumé des Caractéristiques du Produit N Engl J Med 2023;389:205-14.
2. DOI: 10.1056/NEJMoa2303951.
3. N Engl J Med 2024;390:2274-2283
DOI: 10.1056/NEJMoa2401304.
4. ACP Journal Club September 2023.
doi:10.7326/J23-0063.
5. DTB Select June 2024.
DOI: 10.1136/dtb.2024.000039.

risankizumab

1. Skyrizi®- Résumé des Caractéristiques du Produit.
2. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. Published online July 22, 2024. doi:10.1001/jama.2024.12414.
3. Monoclonal Antibody Risankizumab for Ulcerative Colitis. JAMA July

atomoxétine

1. Notice: information de l'utilisateur. Atomoxétine Arega®. Consulté le 28/08/2024.

Lactobacillus gasseri + Lactobacillus rhamnosus

1. Résumé des caractéristiques du produit. Intigyne®. Consulté le 28/08/2024.

naldémédine

1. Résumé des caractéristiques du Produit. Rizmoic®. Consulté le 28/08/2024.
2. EMA. EPAR Rizmoic®. Consulté le 28/08/2024. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rizmoic.
3. La Revue Prescrire. Naldémédine et constipation liées aux opioïdes. Décembre 2022. Consultée le 30/08/2024.
4. Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;2(8):555-564. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30105-X.. Epub 2017 May 30. PMID: 28576452.
5. Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, Arai M, Tada Y, Narabayashi M, Boku N. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. J Clin Oncol. 2017 Dec 1;35(34):3859-3866. doi: 10.1200/JCO.2017.73.0853. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968171.

bérotralstat

1. Résumé des caractéristiques du produit. Orladeyo®. Consulté le 28/08/2024.
2. EMA. EPAR Orladeyo®. Consulté le 28/08/2024.
3. The Medical Letter. Berotralstat (Orladeyo) for Prevention of Hereditary Angioedema. 26 juillet 2021. Consulté le 30/08/2024.
4. La Revue Prescrire. Bérotralstat et prévention au long cours des crises d'angioedème héréditaire. Août 2022. Consulté le 30/08/2024.

mavacamten

1. Résumé des caractéristiques du produit. Camzyos®. Consulté le 28/08/2024.
2. Worst Pills, Best Pills. Review of Mavacamten, a new drug for hypertrophic cardiomyopathy. April 2023. Consulté le 30/08/2024.
3. The Medical Letter. Mavacamten for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. June 2022. Consulté le 30/08/2024.

ropeginterféron alfa-2b

1. Résumé des caractéristiques du produit. Besremi®. Consulté le 30/04/2024.
2. EMA. EPAR. Besremi®. Consulté le 30/08/2024.

dostarlimab

1. Résumé des caractéristiques du produit. Jemperli®. Consulté le 30/08/2024.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

IPP et risque d'infections graves chez les jeunes enfants

L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans notre pays est élevée, et depuis de nombreuses années quelques IPP figurent dans le top 25 des dépenses de l'INAMI en soins ambulatoires. Dans les Folia de mai 2022, les risques liés à une prise chronique d'IPP, notamment le risque d'infections, ont été discutés. Beaucoup de ces études **n'incluaient pas les enfants.** Une **étude publiée en 2023** (*JAMA Pediatrics*[1], avec discussion dans *La Revue Prescrire*[2]) semble indiquer que **le risque d'infections augmente aussi chez les jeunes enfants exposés à un IPP.**

Il s'agit d'une **étude de cohorte** basée sur le registre EPI-MERES (base de données française avec des données de santé concernant la mère et l'enfant). Tous les enfants repris dans le registre, nés entre le 1/1/2010 et le 31/12/2018, à qui a été délivré pour la première fois un IPP, un antihistaminique H2 ou un antiacide avant le 31/12/2019 ont été inclus. L'incidence d'infections graves chez les enfants traités par un IPP a été comparée à l'incidence chez les enfants traités par un antihistaminique H2 ou un antiacide. Au moment où un IPP, un antihistaminique H2 ou un antiacide a été délivré pour la première fois, la moitié des enfants avaient un âge inférieur à 3 mois et ils ont été suivis pendant 3,8 ans (valeur médiane).

Résultats en bref :

- **L'exposition à un IPP** a été associée à un **risque accru d'environ 30% d'infections graves** par rapports aux enfants exposés à un antihistaminique H2 ou à un antiacide : hazard ratio (HR) de 1,34 (IC 95% 1,32-1,36).
- Le risque augmentait,
  - aussi bien **en cas d'exposition à un IPP pendant ≤ 6 mois**: HR = 1,34 (IC 95% de 1,32 à 1,36)
  - qu'**en cas d'exposition pendant 7 à 12 mois ou > 12 mois**: respectivement HR = 1,32 (IC 95% de 1,30 à 1,34), et HR = 1,32 (IC 95% de 1,30 à 1,34).
- Le risque augmentait,
  - aussi bien chez **les grands prématurés et enfants ayant une affection chronique** : HR = 1,36 (IC 95% de 1,32 à 1,41)
  - que chez **les enfants nés à terme et les enfants sans maladie chronique**: HR = 1,32 (IC 95% de 1,30 à 1,34).
- Le risque diminuait avec la **durée depuis l'arrêt de l'IPP** :
  - pour un arrêt ≤ 3 mois : HR = 1,13 (IC 95% : 1,10-1,16) ;
  - pour un arrêt > 1 an : HR = 1,03 (IC 95% : 1,01-1,05).
- Le risque augmentait aussi bien pour les **infections virales que bactériennes et concernait les infections du tractus gastro-intestinal, ORL et respiratoires basses, rénales et urinaires, du système musculosquelettique et du système nerveux central**.

Les auteurs de l'étude estiment que ces résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes mais que des études complémentaires sont nécessaires pour mieux identifier les groupes à haut risque et l'effet de la dose, de la durée et de l'arrêt du traitement sur ce risque.

Commentaires du CBIP

- Il s'agit d'une étude observationnelle. Malgré une correction pour plusieurs variables confondantes (p.ex. comorbidité chez la mère et l'enfant ; utilisation chronique de corticoïdes chez l'enfant), on ne peut exclure des biais résiduels et des variables confondantes non corrigées. De plus, dans cette étude, on ne connaît pas l'indication pour l'utilisation de l'IPP. On n'a donc pas pu faire la différence entre un traitement pour un reflux gastro-oesophagien et un traitement pour un reflux physiologique (donc uniquement régurgitation). Un avantage de cette étude est que les utilisateurs d'IPP ont été comparés à des utilisateurs d'antihistaminiques H2 ou d'antiacides, de sorte que tous les enfants inclus présentaient une forme ou une autre de symptômes gastro-intestinaux.
- L'étude discutée ici renforce les indications selon lesquelles les IPP peuvent provoquer des (rares) effets indésirables graves, y compris chez l'enfant. Cette étude montre une augmentation du risque

d'infections par rapport à l'utilisation d'antihistaminiques H2 ou d'antiacides. Il est regrettable que les antihistaminiques H2 ne soient plus disponibles en Belgique. Cette étude confirme ce que mentionne le Répertoire (chapitre 3.1. > Positionnement) concernant la place limitée des IPP chez les jeunes enfants : *« le reflux est une plainte fréquente chez les nourrissons. Un traitement médicamenteux (par un IPP) ne se justifie que chez les enfants présentant une maladie de reflux associée à des symptômes inquiétants (p.ex. évolution pondérale anormale) ou à des complications (p.ex. œsophagite). Après 4 semaines, le traitement doit être évalué et il faut diminuer progressivement le traitement. L'utilisation d'IPP chez les nourrissons qui ne font que régurgiter n'est pas indiquée* ».

- Pour info :
  - Aucune des **spécialités à base d'un IPP** disponibles n'est autorisée pour une utilisation chez les enfants de moins d'un an (RCP's consultés le 05/06/2024).
  - Les **préparations magistrales** à base d'oméprazole peuvent être remboursées sous certaines conditions.

Nom des spécialités concernées :

- Inhibiteurs de la pompe à protons : voir Répertoire

Sources spécifiques

1 Lassalle et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. JAMA Pediatr. 2023;177:1028-1038, doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2900

2 Inhibiteurs de la pompe à protons chez les nourrissons : infections (suite). La Revue Prescrire 2024;44:189

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Minoxidil : risque d'hyperpilosité chez des jeunes enfants via contact cutané

Des cas d'effets indésirables graves ont été rapportés chez des jeunes enfants suite à une résorption cutanée d'un médicament lors d'un contact avec un des parents qui s'appliquait le médicament : cas de **virilisation précoce** chez de jeunes enfants dont le père utilisait un gel à base de**testostérone** [voir Folia avril 2005 et juin 2011] et cas de **puberté précoce** chez des garçons et des filles prépubères dont la mère utilisait un gel à base d'**estradiol** (voir RCP).

Un article récent de *La Revue Prescrire*[1] rapporte aussi une publication d'un centre régional de pharmacovigilance espagnol[2] faisant état de **cas d'hyperpilosité chez des jeunes enfants suite à un transfert cutané de minoxidil sous forme de solution à appliquer sur la peau**. Il s'agit notamment d'un cas d'hyperpilosité des jambes, des cuisses et du dos survenue chez un nourrisson de 4 mois qui ne prenait aucun médicament et ne présentait pas de pathologie hormonale. Le père utilisait du minoxidil à 5% (2 fois/jour depuis 2 mois) en application cutanée et du finastéride par voie orale pour traiter une alopécie. L'hypothèse d'un transfert de minoxidil de peau à peau semble à retenir puisque l'arrêt de l'utilisation cutanée de minoxidil par le père a permis une disparition complète de la pilosité chez l'enfant.[1]
Les auteurs ont recensé 7 autres cas publiés d'hyperpilosité chez des enfants exposés au minoxidil.

Le RCP des spécialités à base de minoxidil à usage local (consulté pour la dernière fois le 3/8/2024) mentionne l'hypertrichose à distance mais ne mentionne pas le risque d'hypertrichose chez d'autres personnes suite à un transfert cutané.

Pour le minoxidil comme pour les autres médicaments présentant un risque de transfert cutané, les **recommandations** mentionnées pour la testostérone dans les Folia d'avril 2005 et de juin 2011 **restent d'application** :

- se laver les mains à l'eau et au savon après l'application du gel ou de la solution ;
- prendre une douche avant tout contact cutané avec une autre personne (ou laver soigneusement les zones où le gel a été appliqué) ;
- Une mesure générale qui est moins applicable pour une solution de minoxidil sur le cuir chevelu : recouvrir la zone d'application avec un vêtement après que le gel ou la solution ait séché.

En cas de contact accidentel, il faut laver la peau de l'enfant à l'eau et au savon dès que possible. En cas de signes ou des symptômes pouvant être la conséquence d'un transfert cutané d'un médicament utilisé par voie cutanée par un parent, il faut arrêter le traitement ou prendre les mesures de protection reprises ci-dessus.
Ces précautions s'appliquent aussi vis-à-vis du partenaire, notamment lors de contacts intimes.

Noms de spécialités :

- Minoxidil : Alopexy®, Minoxidil Biorga® (voir Répertoire)

Sources spécifiques

1 Minoxidil : hyperpilosité chez un nourrisson de 4 mois.*La Revue Prescrire* 2024;44:270

2 Hipertricosis generalizada en lactantes debido a la exposición a Minoxidil tópico. Boletín de Farmacovigilancia Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, Octobre 2023. Cliquez ici.

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.