Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2024

FOCUS

Les antidiabétiques en début de grossesse : quel danger ?

Une étude observationnelle montre que l'exposition accidentelle à des antidiabétiques non-insuliniques avant et pendant le premier trimestre de la grossesse, n'expose probablement pas à un risque plus élevé de malformations congénitales que l'insuline.

ACTUALITÉS

Guide BAPCOC pour la pratique ambulatoire : quelques changements importants

Le guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire a ajusté quelques-unes de ses recommandations, notamment concernant l'alternative au traitement par miconazole gel oral dans le muguet, le traitement de l'otite moyenne et la posologie dans les infections des voies respiratoires inférieures. Lisez la suite ici.

(Pseudo-)éphédrine et acide fusidique soumis à prescription dès le 1er novembre !

AUDITORIUM

Devenez une sentinelle pour la sécurité du médicament !

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- vibégron (Obgemsa®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- étrasimod (Velsipity®▼)

Nouveaux dosages

- budésonide 80 µg + formotérol 4,5 µg (Bufomix®)

Arrêts de commercialisation

- glibenclamide (Daonil®)

PHARMACOVIGILANCE

Attention aux neuropathies liées à l'utilisation prolongée de doses (trop) élevées de vitamine B6 !

De nombreux rapports font état de neuropathies liées à une surdose chronique en vitamine B_6. Quels sont en réalité les indications et besoins en vitamine B_6 ? Quels sont les symptômes d'une surdose chronique ?

Gabapentine et prégabaline : risque d'exacerbations sévères de BPCO

Une étude observationnelle chez des patients avec BPCO montre une augmentation de 40% du risque d'exacerbations sévères chez les patients qui utilisent la gabapentine ou la prégabaline, indépendamment de l'indication, par rapport à ceux qui n'en utilisent pas.

Les antidiabétiques en début de grossesse : quel danger ?

Message clé

- Une vaste étude de cohorte rétrospective ne constate aucune augmentation du risque de malformations congénitales graves en cas d'exposition à des antidiabétiques en période périconceptionnelle, par rapport à l'insuline[1,2].
- Le CBIP maintient sa position actuelle, conformément aux guidelines (voirRépertoire 5.1. Diabète), à savoir que les femmes diabétiques de type 2 doivent passer à l'insuline avant la conception. Mais cette étude fournit des données rassurantes pour les femmes accidentellement exposées à d'autres antidiabétiques que l'insuline en début de grossesse, et pour les femmes sous metformine en raison d'un syndrome des ovaires polykystiques.
- L'étude confirme aussi que, indépendamment de la prise de médicaments, la prévalence des malformations congénitales graves était plus élevée chez les femmes qui souffraient déjà d'un diabète de type 2 avant leur grossesse, par rapport à la population générale (5,3% contre 3,7%).

En quoi cette étude est-elle importante ?

- L'incidence du diabète de type 2 est en forte augmentation dans les populations plus jeunes. Aux États-Unis, 35% des nouveaux diagnostics de diabète sont posés chez des femmes en âge de procréer. Cela signifie que 1 à 2% des femmes qui tombent enceintes aux États-Unis sont atteintes de diabète de type 2.
- Une glycémie mal contrôlée pendant la grossesse entraîne un risque accru de prééclampsie, de macrosomie, d'accouchement prématuré, ainsi qu'un risque accru de malformations congénitales. Un bon équilibre glycémique avant la grossesse est donc absolument essentiel.
- **Selon les guidelines actuels, les femmes atteintes de diabète de type 2 devraient idéalement passer à l'insuline avant la conception. Il est donc essentiel de planifier la grossesse chez les femmes atteintes de diabète de type 2.** Une grossesse imprévue étant toutefois toujours possible, il est important de pouvoir mieux cerner le profil de sécurité des antidiabétiques non insuliniques au cours du premier trimestre de la grossesse[1].
- L'insuline bénéficie d'un long recul d'utilisation pendant la grossesse. L'insuline est le seul antidiabétique à ne pas traverser la barrière placentaire. Il n'y a pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon le Lareb[3].
- La metformine a déjà été largement utilisée au cours du premier trimestre de la grossesse, sans aucun signal de risque accru de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables sur la grossesse (à court terme). Ces données sont disponibles parce que la metformine est parfois proposée comme traitement du syndrome des ovaires polykystiques[5,6].
- On sait peu de choses toutefois sur les risques liés aux autres antidiabétiques non insuliniques en cas d'utilisation au cours du premier trimestre d'une grossesse non planifiée, ou au-delà. L'étude abordée dans cet article vise à répondre à cette question[1].

Conception de l'étude

- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective ayant évalué trois grands groupes de femmes : une cohorte nationale des pays norvégiens (2009-2020), une des États-Unis (2011-2021) et une d'Israël (environ 25% de la population israélienne étant représentée).
- La population étudiée était composée de femmes auxquelles un antidiabétique (insuline, metformine, sulfamidés hypoglycémiants, inhibiteurs de la DPP-4, analogues du GLP-1 ou gliflozines) avait été prescrit dans les 90 jours précédant la date des dernières menstruations, à utiliser jusqu'à la fin du premier trimestre.
- Le critère d'évaluation primaire était la prévalence de toute malformation congénitale grave et anomalie cardiaque grave.
- Plusieurs facteurs de confusion ont été décrits, notamment l'âge, l'obésité, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les complications dues au diabète, le syndrome des ovaires polykystiques et les autres médicaments prescrits (tels que des antihypertenseurs et des hypolipidémiants), mais l'obésité est le seul facteur dont l'effet ait été corrigé.

Résultats en bref

- Sur un total de 3 514 865 grossesses, **51 826** (1,5%) présentaient un diabète de type 2 pré-gestationnel. Parmi celles-ci, 15 148 (29,9%) ont été traitées par antidiabétiques en période périconceptionnelle : 50% par metformine en monothérapie, 34% par insuline, 9% par sulfamidés hypoglycémiants 4,5% par inhibiteurs de la DPP-4, 6,2% par analogues du GLP-1 et 2,2% par gliflozines.
- Il y avait 132 283 enfants atteints de malformations congénitales majeures dans la cohorte complète (3,8%) et 2 584 enfants atteints de malformations congénitales majeures chez les femmes atteintes de diabète de type 2 pré-gestationnel (5,3%).
- Par rapport aux enfants exposés à l'insuline pendant la période périconceptionnelle, le risque relatif de malformations congénitales majeures était similaire en cas d'exposition à d'autres antidiabétiques tels que les sulfamidés hypoglycémiants, les inhibiteurs de la DPP-4, les analogues du GLP-1 ou les gliflozines. Les résultats concernant les anomalies cardiaques étaient similaires. (voir +Plus d'infos pour les chiffres).

Limites de l'étude

- Il s'agit ici d'une étude observationnelle, qui ne permet donc pas de démontrer une relation causale.
- L'étude est basée sur des prescriptions, ce qui signifie qu'il n'y a pas de certitude absolue que les médicaments prescrits ont effectivement été pris. L'exposition réelle au médicament peut donc varier.
- Une autre limite de cette étude est qu'elle ne tient pas compte des différences qu'il peut y avoir au niveau des profils de risque : par exemple, les femmes à qui l'on a prescrit des analogues du GLP-1 avaient tendance à avoir un profil de risque plus élevé, avec des glycémies plus élevées et un IMC plus élevé, par rapport aux femmes traitées uniquement avec de la metformine.
- L'analyse de cette étude n'a pas tenu compte du taux d'HbA1c (et donc du degré de sévérité du diabète), et n'a pas corrigé l'effet des comorbidités, à l'exception de l'obésité.
- L'étude ayant seulement examiné les naissances vivantes, elle ne permet pas de connaître la prévalence des fausses couches au sein de la population étudiée.
- La taille de la population étudiée avec exposition périconceptionnelle aux antidiabétiques était limitée à seulement 15 148 grossesses, ce qui a été considéré par les auteurs comme relativement faible et probablement trop faible pour évaluer correctement l'effet dans tous les sous-groupes étudiés. Cela limite la puissance statistique et donc la possibilité d'en tirer des conclusions significatives sur les malformations congénitales graves.
- L'étude a seulement évalué l'impact en termes de malformations congénitales, sans examiner les autres effets possibles sur la grossesse.

Commentaires du CBIP

- Cette étude observationnelle ne montre pas une augmentation supplémentaire, chez les femmes souffrant de diabète de type 2, du risque de malformations congénitales lors de l'utilisation d'antidiabétiques non insuliniques avant la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse.
- Ces données montrent surtout **que l'utilisation occasionnelle d'antidiabétiques non insuliniques pendant la grossesse n'augmente probablement pas le risque de malformations congénitales**. Le Lareb souligne que cette étude ne permet pas de combler le manque de données concernant la sécurité d'emploi des analogues du GLP-1, des inhibiteurs de la DPP4 et des gliflozines en période périconceptionnelle, et qu'il est donc préférable de les arrêter en cas de grossesse planifiée ou de grossesse confirmée[1,4,7-9].
- Le message selon lequel **l'insuline est le traitement standard du diabète pendant la grossesse reste d'actualité**. Un contrôle glycémique inadéquat pendant la période périconceptionnelle peut avoir des conséquences négatives pour la mère et pour l'enfant. Il faut donc suivre de près les femmes qui envisagent une grossesse, afin d'assurer un contrôle optimal de leur glycémie avant la conception (voir Folia de décembre 2020).

Sources

1 Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, Gissler M, Huybrechts KF, Kjerpeseth LJ, Leinonen MK, Pazzagli L, Zoega H, Seely EW, Patorno E, Hernández-Díaz S. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. JAMA Intern Med. 2024 Feb 1;184(2):144-152. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663. PMID: 38079178; PMCID: PMC10714281.

2 Ghaffari N. Promising Safety Profile of Noninsulin Medications for Type 2 Diabetes in Early Pregnancy. JAMA Intern Med. 2024 Feb 1;184(2):152-153. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8422. PMID: 38315209.

3 Lareb. Insulines bij diabetes tijdens de zwangerschap. Dernière consulation le 26 mars 2024.Site web du Lareb.

4 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, en ligne), dernière consulation le 26 mars 2023.

5 Lareb. Metformine en diverse andere bloedsuikerverlagende middelen tijdens de zwangerschap. Dernière consulation le 26 mars 2024. Site Web du Lareb.

6 Le Crat. Metformine-Grossesse. Dernière consulation le 26 mars 2023.Site web du Crat.

7 Lareb. Semaglutide, liraglutide en andere GLP-1 agonisten tijdens de zwangerschp.Dernière consulation le 26 mars 2024. Site web du Lareb

8 Lareb. DPP4 remmers bij-diabetes tijdens de zwangerschap. Dernière consulation le 26 mars 2024. Site web du Lareb

9 Lareb. SGLT-2 remmers bij diabetes tijdens de zwangerschap.Dernière consulation le 26 mars 2024. Site web du Lareb.

Guide BAPCOC pour la pratique ambulatoire : quelques changements importants

Le *guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire* a ajusté quelques-unes de ses recommandations, notamment concernant l'alternative au traitement par miconazole gel oral dans le muguet, le traitement de l'otite moyenne et la posologie dans les infections des voies respiratoires inférieures. Lisez la suite ici.

Les récentes modifications du guide BAPCOC ont été intégrées sur notre site web :

- Toutes les modifications ont été intégrées dans **la version en ligne du Guide BAPCOC dans le Répertoire** : voir chapitre 11.5.
- **La version PDF** du guide BAPCOC a également été adaptée. Vous pouvez la consulter ici ou sous le menu *Publications* de notre site.

Voici les principaux changements.

- Chapitre 11.5.3.11 Candidose oropharyngée
  - Le miconazole gel oral étant en « indisponibilité de longue durée » depuis avril 2024 (voirFolia avril 2024), la BAPCOC a adapté ses recommandations pour le traitement du **muguet** chez les nourrissons et les enfants de plus de 6 mois. La nystatine suspension orale est désormais recommandée comme une alternative moins efficace, à raison de 1,5 ml 4 fois par jour, jusqu'à 48 heures après la disparition des lésions. Cette posologie diffère de celle figurant dans le RCP de certaines spécialités.
- Chapitre 11.5.2.2.1. Otite moyenne aiguë
  - Un texte supplémentaire a été ajouté pour l'indication des antibiotiques locaux en cas d'**écoulement de l'oreille** : « les antibiotiques locaux peuvent raccourcir la durée de l'écoulement de l'oreille en cas d'écoulement de l'oreille avec des aérateurs transtympaniques. »
  - Traitement antimicrobien oral : en cas d'**allergie à la pénicilline IgE médiée chez l'adulte**, le guide recommande désormais la moxifloxacine 400 mg/j pendant 5 jours, à la place de l'azithromycine 500 mg/j pendant 3 jours.
- Chapitre 11.5.2.6. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant
  - En présence d'une **allergie à la pénicilline non IgE médiée**, le guide mentionne désormais aussi comme alternative le céfuroxime axétil à raison de 30-50 mg/kg par jour en 3 prises pendant 7 jours. Cette posologie diffère de celle figurant dans le RCP.
- Chapitre 11.5.2.8. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'adulte
  - Sur la base d'un rapport de l'EUCAST[1] (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) et de l'avis d'experts, la BAPCOC a adapté la posologie de l'amoxicilline (en association avec l'acide clavulanique) pour le traitement des **infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez les adultes présentant des comorbidités ou en cas de suspicion de pneumonie par aspiration**. La nouvelle posologie recommandée est de **1000 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique**, trois fois par jour pendant 7 jours.
    En pratique, il est recommandé d'administrer simultanément, 3 fois par jour, 500 mg d'amoxicilline + 500/125 mg d'amoxicilline+ acide clavulanique. Auparavant, il était recommandé d'administrer 875/125 mg d'amoxicilline-acide clavulanique 3 fois par jour. (Ndlr : Cela a été ajusté afin de maintenir un dosage uniforme, conformément au dosage de l'amoxicilline pour les infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez les adultes sans comorbidités.)

Noms des spécialités concernées :

- Nystatine suspension orale : Nystatin Labaz®, Nilstat® (voir Répertoire)
- Miconazole gel oral: Daktarin® (voir Répertoire)
- Azithromycine : Azithromycine(e), Zitromax® (voir Répertoire)
- Moxifloxacine : Moxifloxacin(e), Avelox® (voir Répertoire)
- Ciprofloxacine : Ciloxan® gtts sol. auric./opht. (voir Répertoire)
- Céfuroxime (axétil) : Cefuroxim(e), Zinnat® (voir Répertoire)

- Amoxicilline-acide clavulanique : Amoclane, Amoxicillin/Clavulanic Acid, Amoxiclav, Augmentin® (voir Répertoire)
- Amoxicilline : Amoxicillin(e), Clamoxyl® (voir Répertoire)

Sources

1 EUCAST. Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0: Amoxicillin. November 2010. Geraadpleegd op 28 augustus 2024. Disponible sur:
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Amoxicillin_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf

(Pseudo-)éphédrine et acide fusidique soumis à prescription dès le 1er novembre !

Voir le **communiqué de l'AFMPS du 30/09/2024** : Les médicaments à base des principes actifs (pseudo-)éphédrine et acide fusidique soumis à prescription médicale en Belgique à partir du 1er novembre 2024.

Concernant la (pseudo-)éphédrine, le **CBIP** soutient depuis des années que le rapport bénéfice/risque des vasoconstricteurs oraux est défavorable : il n'y a pas de consensus sur leur efficacité et leurs effets indésirables sont potentiellement très graves. Voir aussi Folia novembre 2023 et Folia mars 2024.

Noms des spécialités concernées

- **Pseudoéphédrine par voie orale** : Vasocedine Pseudoephedrine® (voir Répertoire) ; en combinaison avec un antihistaminique : Aerinaze®, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab® (voir Répertoire) ; en combinaison avec le paracétamol : Parasineg®, Sinutab®, Therafixx-CapitaNasal® (voir Répertoire) ; en combinaison avec l'ibuprofène : Sinuphene® (voir Répertoire)
- **Acide fusidinique par voie topique** : Affusine®, Fucidin®, Fusidine (voir Répertoire) ; en combinaison avec la bétaméthasone : Fucicort (voir Répertoire) ; en combinaison avec l'hydrocortisone : Fucidin Hydrocortisone (voir Répertoire)

Devenez une sentinelle pour la sécurité du médicament !

Vous êtes-vous déjà demandé si un effet devait être signalé à l'AFMPS ? Si cela en vaut la peine ? Si tous les effets indésirables entrent en compte ? Et si vous n'êtes pas sûr·e qu'il s'agit d'un effet indésirable ? Il est normal d'avoir des doutes ou hésitations.
Chaque notification auprès de l'AFMPS est pourtant cruciale et contribue à l'amélioration des pratiques médicales!

Grâce à des exemples pratiques, ce module vous aidera à

- comprendre l'importance des notifications d'effets indésirables,
- identifier les effets indésirables cibles
- et maîtriser les étapes simples d'une notification auprès de l'AFMPS.

Votre vigilance dans la détection et la notification des effets indésirables a ainsi un réel impact sur la sécurité du médicament.

Envie d'en apprendre davantage sur cette démarche ? Suivez cet e-learning et sentez-vous plus à l'aise dans votre rôle de sentinelle !

Nouveautés médicaments octobre 2024

Nouveautés en première ligne
- vibégron (Obgemsa®▼) : hyperactivité vésicale

Nouveautés en médecine spécialisée
- étrasimod (Velsipity®▼🔻) : colite ulcéreuse

Nouveaux dosages
- budésonide 80 µg + formotérol 4,5 µg (Bufomix®)

Arrêts de commercialisation
- glibenclamide (Daonil®)

▼: 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 27/09/2024. 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 18 octobre 2024.

Nouveautés en première ligne

vibégron (Obgemsa®▼)

Le **vibégron** (Obgemsa®, chapitre 7.1.1., voie orale) a pour indication le traitement symptomatique de **l'hyperactivité vésicale** chez l'adulte (RCP).[1]
Le vibégron est le deuxième agoniste des récepteurs bêta 3-adrénergiques du muscle détrusor de la vessie. Il a pour but la relaxation du muscle et l'augmentation de la capacité de remplissage de la vessie.
Commentaire du CBIP
Selon l'étude EMPOWUR, à 12 semaines, le vibégron semble légèrement plus efficace que le placebo et aussi efficace que la toltérodine, un anticholinergique.
L'étude sur le vibégron n'a pas mis en évidence d'effets indésirables cardiovasculaires tels que ceux connus pour le mirabégron. Mais il s'agit d'une étude à court terme sur un nombre limité de patients. Des études à plus long terme et à plus large échelle sont nécessaires.[2]
Comme le mentionnent *The Medical Letter* et le Répertoire, les anticholinergiques et le mirabégron présentent une efficacité modeste dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.[3] Il en va de même pour le vibégron. L'**entraînement vésical présente un rapport bénéfice/risque positif et devrait être la première mesure à tester** selon *The Medical Letter*.[3]

Efficacité

- L'efficacité et la sécurité du vibégron ont été évaluées dans l'étude randomisée contrôlée EMPOWUR sur une durée de 12 semaines. Cette étude a inclus 1373 patients atteints d'hyperactivité vésicale. Les patients présentaient, avant l'étude, entre 11 et 12 mictions par jour. Parmi ceux-ci, les patients souffrant d'incontinence urinaire par impériosité présentaient en moyenne 3,5 épisodes d'incontinence par jour. L'ensemble des patients a été réparti dans le groupe vibégron 75 mg, le

groupe placebo ou dans le groupe toltérodine 4mg à libération prolongée.
- Par rapport au placebo, le vibégron a permis d'obtenir 0,5 miction en moins par jour : à 12 semaines, le nombre de mictions par jour a diminué en moyenne de 1,8 pour le groupe vibégron contre 1,3 pour le groupe placebo et 1,6 pour le groupe toltérodine. Chez les patients avec incontinence d'urgence, le nombre d'épisodes d'incontinence par jour a diminué de 2 pour le vibégron contre 1,4 pour le placebo et 1,8 pour la toltérodine.

Innocuité

- Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont: infection urinaire, céphalées, constipation, diarrhée, et nausées.
- Dans l'étude EMPOWUR, la fréquence des infections urinaires était légèrement plus faible dans le groupe vibégron en comparaison aux groupes placebo et toltérodine (5%, 6,1% et 5,8% respectivement). De l'hypertension a été rapportée chez 1,7% des patients des groupes vibégron et placebo contre 2,6% pour le groupe toltérodine.
- Des effets indésirables cardiovasculaires sont connus pour le mirabégron (notamment hypertension artérielle, tachycardie, fibrillation auriculaire, AVC). Dans l'étude EMPOWUR sur le vibégron, les patients hypertendus n'étaient pas exclus. Il n'y a pas eu plus d'effets indésirables cardiovasculaires avec le vibégron par rapport au placebo ou à la toltérodine, mais ce sont des données à très court terme sur un nombre limité de patients. Des études à plus long terme et à plus large échelle sont nécessaires.
- Interactions : le vibégron est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

Posologie : 1 comprimé 1x/J

Coût : 117€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1er octobre 2024.

Nouveautés en médecine spécialisée

étrasimod (Velsipity®▼▼)

L'**étrasimod** (**Velsipity®**, chapitre 12.3.2.7.6., voie orale) a pour indication le traitement de la **colite ulcéreuse chez les adultes et adolescents à partir de l'âge de 16 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un autre traitement** (synthèse du RCP).[1]
Il s'agit d'un modulateur du récepteur à la sphingosine-1-phosphate (S1P).
L'instauration du traitement doit se faire sous supervision médicale en raison d'un risque de diminution de la fréquence cardiaque ou d'apparition de troubles du rythme cardiaque pouvant mener à des vertiges et de la fatigue. Afin de diminuer ces risques, le Velsipity® doit être pris avec de la nourriture durant les 3iers jours de traitement. L'avis d'un cardiologue doit être demandé et un ECG doit également être réalisé avant de débuter le traitement afin de détecter d'éventuelles anomalies cardiaques. Une numération de la formule sanguine doit également être réalisée en raison de la sensibilité accrue aux infections.[2]
Commentaire du CBIP
D'autres modulateurs du récepteur à la sphingosine-1-phosphate existent sur le marché et sont indiqués dans le traitement de la sclérose en plaque (voir 12.3.2.4.7. Modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate). Parmi ceux-ci, l'ozanimod a également comme indication la colite ulcéreuse. L'étrasimod est le second médicament de cette classe indiqué dans cette pathologie. Il n'a été évalué que versus placebo. Son efficacité versus autres immunomodulateurs n'est pas connue.
Bien que l'étrasimod ait montré une efficacité supérieure dans les études contre placebo, le risque d'effets indésirables grave n'est pas à négliger. Afin de garantir une utilisation adéquate du traitement, du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est mis à disposition des professionnels de la santé et des patients.

Efficacité

- L'efficacité de l'étrasimod a été évaluée dans 2 études randomisées contrôlées contre placebo. Les patients inclus étaient âgés de 16 à 80 ans et souffraient de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active. Au total, 743 patients ont été inclus. Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique des patients (diminution ou disparition des symptômes liés à la maladie). 26% des patients sous étrasimod contre 11% des patients sous placebo ont obtenu une rémission clinique après 12 semaines.
- La seconde étude a évalué les effets à plus long terme (52 semaines). 32% des patients sous étrasimod ont obtenu une rémission clinique contre 7% du groupe placebo.

Innocuité

- Contre-indications : troubles cardiaques, immunodéficience, infection active, grossesse, insuffisance hépatique sévère.
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la lymphopénie et les maux de tête.
- Grossesse et allaitement : l'étrasimod est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement.
- Interactions : l'étrasimod est un substrat du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières :
  - Avant l'instauration du traitement, l'avis d'un cardiologue doit être demandé et un ECG doit être réalisé. L'instauration du traitement doit se faire sous supervision médicale en raison du risque de bradycardie et de troubles cardiaques.
  - Une numération de la formule sanguine doit également être réalisée en raison de la diminution des lymphocytes provoquée par l'étrasimod.
  - Les patients sous étrasimod ne doivent pas s'exposer au soleil.

Posologie : 1 comprimé p.j.

Coût : 2354,63€ pour 3 mois, remboursé en catégorie b! au 1er novembre 2024.

Nouveaux dosages

budésonide 80 µg + formotérol 4,5 µg (Bufomix®)

Un nouveau dosage de l'association budésonide + formotérol (Bufomix®) est désormais disponible sur le marché. Cette association contient 80 µg de budésonide et 4,5 µg de formotérol. Elle a comme indication le **traitement de l'asthme chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de l'âge de 6 ans**. Ce dosage est surtout utile pour les enfants de 6 à 12 ans.
Des dosages plus élevés sont disponibles pour le traitement de l'asthme chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans et pour le traitement de la BPCO chez l'adulte, voir 4.1.5. Bêta$_2$-mimétique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + CSI).

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.

glibenclamide (Daonil®)

Le glibenclamide (Daonil®), un sulfamidé hypoglycémiant à longue durée d'action, n'est plus disponible sur le marché. Il était indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Les sulfamidés hypoglycémiants sont une option thérapeutique en cas d'efficacité insuffisante de la metformine ou en cas de contre-indication à cette dernière.

D'autres sulfamidés hypoglycémiants à longue durée d'action sont disponibles comme alternatives, voir 5.1.3. Sulfamidés hypoglycémiants. Il est conseillé de contrôler la glycémie après un changement de traitement pour limiter le risque d'hypoglycémie.

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

Vibégron

1. Résumé des caractéristiques du produit. Obgemsa®. Consulté le 25/09/2024.

2. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. Journal of Urology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Sep 27];204(2):316–24. Available from: https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000807.

3. Med Lett Drugs Ther. 2023 Mar 20;65(1672):41-5 doi:10.58347/tml.2023.1672a.

étrasimod

1. Résumé des caractéristiques du produit. Velsipity®. Consulté le 25/09/2024.

2. EMA. Epar Velsipity®. Consulté le 27/09/2024.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Attention aux neuropathies liées à l'utilisation prolongée de doses (trop) élevées de vitamine B6 !

La vitamine B_6 est présente dans l'alimentation mais également dans des compléments alimentaires et médicaments. Cependant, les doses présentes dans ces derniers sont souvent bien plus élevées que les besoins physiologiques.
Bien que la vitamine B_6 fasse partie des vitamines hydrosolubles, *qui ne s'accumulent pas et sont facilement excrétées par les reins*, elle n'est pas sans danger. Entre 1991 et 2017, le centre néerlandais *Lareb* a d'ailleurs rapporté 90 notifications de neuropathies liées à l'utilisation à long terme de doses élevées de vitamine B_6.
Quels sont en réalité les indications et besoins en vitamine B_6 ? Quels sont les symptômes d'un surdosage ?

La vitamine B_6, aussi connue sous le nom de pyridoxine, est une vitamine hydrosoluble. Elle est impliquée dans le métabolisme des acides aminés, mais aussi dans celui des glucides et des lipides. Elle est également nécessaire à la formation de l'hémoglobine.[1]

Une carence en pyridoxine est peu fréquente car cette vitamine se trouve dans de nombreux aliments. Toutefois, une carence peut survenir notamment chez les nourrissons atteints de certaines maladies métaboliques, chez les personnes ayant une consommation excessive d'alcool et lors d'un traitement chronique à l'isoniazide. La carence en pyridoxine peut, entre autres, se manifester par une dermatite, une éruption cutanée, des neuropathies périphériques. Ces symptômes sont, paradoxalement, semblables à ceux d'une surdose chronique en vitamine B_6 (voir ci-dessous).

Quels sont les besoins physiologiques en vitamine B_6 ?

L'Apport Journalier Recommandé (AJR) pour la vitamine B_6 varie en fonction de l'âge et du sexe. Il est de l'ordre de 2 à 3mg/jour chez l'adulte. L'Apport Maximal Tolérable (AMT) est de 25mg/jour.[2]

Cependant, il existe des médicaments contenant une dose de vitamine B_6 bien supérieure à ces besoins :

- La vitamine B_6 Sterop® contient 100 ou 250mg de vitamine B_6 par ampoule. Cette forme est à réserver à certains syndromes pyridoxino-dépendants et aux intoxications par l'isoniazide. Le RCP indique une posologie variant de 5 mg (soit 1/20 d'ampoule) à 600mg par jour.
- Le Befact Forte® contient 250 mg de vitamine B_6 dans chaque comprimé. Le RCP indique une posologie pouvant aller jusqu'à 3 comprimés par jour, soit 750 mg de vitamine B_6 par jour. Aucune durée de prise n'est indiquée dans le RCP du Befact Forte®.
- Le Neurobion® contient 100 mg de vitamine B_6 dans chaque ampoule. Le RCP indique une posologie pouvant aller jusqu'à une ampoule par jour, soit 100 mg de vitamine B_6 par jour.
- Le Tribvit® quant à lui, contient 3 mg de vitamine B_6 dans chaque comprimé. Le RCP indique une posologie d'un comprimé par jour. Ceci est en accord avec l'AJR.

C'est également le cas de **nombreux compléments alimentaires** qui contiennent des doses de vitamine B_6 supérieures à l'AJR.

Quels sont les risques liés à une utilisation prolongée de doses trop élevées ?

Ces doses de vitamine B_6 ne sont pas sans risque. Lors d'une utilisation normale, les vitamines hydrosolubles ne s'accumulent pas et son facilement excrétées par les reins.

En cas d'apport excessif pendant une longue période, la capacité du foie à phosphoryler la pyridoxine peut être dépassée. Cela peut entrainer une neurotoxicité suite à une élévation des formes libres de pyridoxine.[2]
Les surdoses chroniques en vitamine B_6 causent surtout des neuropathies sensitives, parfois motrices, avec des douleurs ; des paresthésies ; des engourdissements des membres, des pieds ; des sensations de brûlure, de piqure ou de prurit.

Un rapport du Centre national de pharmacovigilance néerlandais *Lareb* a étudié les notifications d'effets indésirables liés à l'utilisation à long terme (mois à années) de la vitamine B_6.[3] Sur 139 notifications, 90 concernaient des neuropathies périphériques, sensitives, motrices et du système nerveux autonome.

Les neuropathies sont un effet indésirable connu de la vitamine B_6, dépendant de la dose et de la durée de prise. La littérature décrit des plaintes neuropathiques lors d'une utilisation à long terme (de plusieurs mois à plusieurs années), le plus souvent à des doses allant de 50 mg/jour à plusieurs grammes par jour.[3]
Paradoxalement, les symptômes les plus courants associés à une intoxication à la vitamine B_6 sont similaires à ceux d'une carence en vitamine B_6.[4]

Quand et pourquoi l'utiliser ?

Il existe de nombreux compléments alimentaires contenant de la vitamine B_6. La vitamine B_6, en tant que médicament, existe sous forme de monopréparation uniquement en ampoules (voir 14.2.2.4. Pyridoxine). Les comprimés actuellement enregistrés comme médicament sont des associations de vitamines B (voir 14.2.2.8. Associations de vitamines B).
La vitamine B_6 est utilisée, selon le RCP de la seule spécialité disponible en monopréparation encore disponible, dans les indications suivantes :

- Prophylaxie et traitement des carences avérées en vitamine B_6 qui peuvent survenir suite à une malnutrition, à un état pathologique spécifique ou à un traitement médicamenteux (e.a. par l'isoniazide, la pénicillamine et les immunosuppresseurs) ;
- Syndromes pyridoxino-dépendants (dépendances génétiques, telles que l'homocystinurie, la cystathioninurie, l'hyperoxalurie primaire, l'acidurie xanthurénique, les convulsions pyridoxino dépendantes chez l'enfant, certaines anémies sidéroblastiques génétiques) ;
- Traitement des symptômes aigus d'intoxication par l'isoniazide, en particulier des convulsions, de l'acidose, et du coma.

La vitamine B_6 (en association avec la doxylamine) est également une option dans la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse lorsque les mesures non-médicamenteuses sont insuffisantes (voir 12.4.1.3. Associations) [voir Folia de mars 2020]. Cependant, en cas d'utilisation prolongée, la dose de vitamine B_6 doit être limitée à 25 mg par jour en raison du risque de neuropathie pouvant survenir chez la mère.

Commentaire du CBIP

- La vitamine B_6, en particulier sous forme hautement dosée, n'est pas sans risque, qu'elle soit présente dans des médicaments ou des compléments alimentaires. La vitamine B_6 doit donc être utilisée en respectant les doses et les indications. En effet, une utilisation prolongée (plusieurs mois à années), d'une dose élevée peut entrainer des neuropathies.
- Par ailleurs, les symptômes d'une carence en vitamine B_6 sont similaires à ceux d'une surdose chronique en vitamine B_6. Une carence en vitamine B_6 étant rare, il est important de s'assurer du diagnostic avant de traiter une potentielle hypovitaminose qui pourrait en fait être un surdosage.
- La vitamine B_6 est parfois suggérée pour le traitement des neuropathies, mais il s'agit d'une indication off-label qui n'est pas documentée.

Noms de spécialités :

- Associations de vitamines B : Befact Forte®, Neurobion®, Tribvit® (voir Répertoire).
- Pyridoxine (vitamine B_6) : Vitamine B_6 Sterop® (voir Répertoire).
- Pyridoxine (vitamine B_6) + doxylamine : Bonjesta®, Navalit ® (voir Répertoire).

Sources

1 Martindale, Vitamin B6 Substances, consulté le 05/08/24.

2 Conseil Supérieur de la Santé (CSS), Avis n°9285,Recommandations nutritionnelles pour la Belgique, septembre 2016.

3 Van Hunsel, F., Van De Koppel, S., Van Puijenbroek, E., & Kant, A. (2018). Vitamin B 6 in health supplements and neuropathy:

case series assessment of spontaneously reported cases. *Drug safety*, 41, 859-869.

4 Prescrire, Vitamine B6 : encore des neuropathies par surdoses chroniques, 2019 ; 39 (431), consulté le 05/08/24.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Gabapentine et prégabaline : risque d'exacerbations sévères de BPCO

Les autorités de santé ont déjà averti du **risque de dépression respiratoire** avec la **prégabaline et la gabapentine**, chez les patients ayant des facteurs de risque, tels que affections respiratoires ou neurologiques, insuffisance rénale, utilisation concomitante d'autres médicaments provoquant une dépression respiratoire, ainsi qu'un âge avancé [voir Folia février 2020]. Le risque est mentionné dans le RCP.

Une étude de cohorte rétrospective effectuée chez des patients avec BPCO, publiée récemment, renforce ces avertissements.[1] L'étude a étudié le risque d'exacerbations sévères de la BPCO (définies comme des exacerbations ayant nécessité une hospitalisation) après le début de la prise de prégabaline ou gabapentine par rapport à des patients chez qui un traitement par un de ces deux médicaments n'avait pas été initié (groupe témoin). Le suivi moyen était de 1,5 à 1,6 an et la durée moyenne du traitement était de 0,5 à 0,6 an, selon l'indication. L'étude a montré un **risque accru d'exacerbations sévères chez les patients atteints de BPCO chez qui un traitement par la gabapentine ou la prégabaline a été initié**, par rapport au groupe témoin.

- **Pour l'ensemble des indications (épilepsie, douleur neuropathique ou autres douleurs chroniques)** : augmentation du risque d'exacerbations sévères de la BPCO d'environ 40%: hazard ratio (HR) de 1,39 (IC 95% : 1,29-1,50); nombre d'exacerbations sévères par 100 personnes par an: 15 dans le groupe gabapentine ou prégabaline versus 8 dans le groupe témoin.
- **Pour l'épilepsie,** HR de 1,58 (IC 95% : 1,08-2,30).
- **Pour les douleurs neuropathiques**, HR de 1,35 (IC 95% : 1,24-1,48)
- **Pour les autres douleurs chroniques**, HR de 1,49 (IC 95% : 1,27-1,73).

L'augmentation du risque apparaissait rapidement après le début de la prise de gabapentine ou prégabaline et était la plus importante après environ six mois d'utilisation ininterrompue. Le risque n'était pas influencé par des facteurs tels que l'âge, le sexe, la sévérité de la BPCO ou l'utilisation d'opioïdes ou de benzodiazépines.

Commentaire du CBIP

- Il s'agit d'une **étude observationnelle**, pour laquelle des biais et des variables confondantes ne peuvent être exclus. L'étude ne donne pas d'information concernant la posologie, ce qui constitue une limitation. Néanmoins **cette étude renforce** les indices précédentes de problèmes respiratoires graves chez les patients qui utilisent la gabapentine ou la prégabaline. L'étude montre que le risque chez les patients avec BPCO est indépendant de l'indication. Le risque était la plus importante après environ six mois d'utilisation ininterrompue. Il reste donc important d'évaluer régulièrement si le traitement par la prégabaline ou la gabapentine est encore nécessaire.
- Les auteurs de l'étude demandent que les recommandations internationales concernant la prise en charge de la BPCO et la prise en charge de la douleur neuropathique mentionnent les effets respiratoires négatifs de la gabapentine et de la prégabaline, afin que les prescripteurs tiennent compte du risque chez les patients ayant une BPCO.
- La gabapentine et la prégabaline sont **autorisées** pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont de plus en plus souvent **utilisés *off-label*** dans les douleurs chroniques non neuropathiques, comme les douleurs lombaires chroniques et radiculaires, bien que leur efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée [voir Folia février 2018 et février 2020]. Les auteurs de l'étude soulignent une augmentation de l'utilisation en Amérique du Nord et en Europe de la gabapentine et de la prégabaline, liée en partie à une augmentation de leur **utilisation *off-label***. L'absence de preuves d'efficacité, les effets indésirables parfois graves et le risque d'abus et de dépendance (voir Folia février 2020 et décembre 2021), confirment que la prégabaline et la gabapentine ont une **balance bénéfice/risque défavorable** dans ces indications *off-label* (voir chapitres Gabapentine 10.7.2.2. et Prégabaline 10.7.2.3.).

Noms de spécialités :

- Gabapentine : Gabapentin(e), Neurontin (voir Répertoire)
- Prégabaline : Lyrica®, Pregabalin(e) (voir Répertoire)

Source spécifique

1 Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM et al. Gabapentinoids and risk for severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2024 (doi: 10.7326/M23-0849). Bespreking in *La Revue Prescrire* [2024;44:432, juin 2024] en in British Medical Journal [2024;384:q103]

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.