

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2024

### FOCUS

#### Quelles sont les différentes options pour traiter l'acné ?

L'acné est une affection courante chez les adolescents. Comment la prendre en charge? Les options sont nombreuses. Voici un tour d'horizon.

#### Le baricitinib, inhibiteur de JAK : nouvelles applications depuis sa commercialisation

L'indication initiale de l'inhibiteur de JAK baricitinib (Olumiant®), la polyarthrite rhumatoïde, a été étendue à la dermatite atopique, à l'alopécie et à l'arthrite juvénile idiopathique. Les inhibiteurs de JAK ne sont recommandés qu'en l'absence d'alternative, en raison du risque d'effets indésirables graves.

### 80+

#### Les antipsychotiques dans la démence, un choix risqué ?

### AUDITORIUM

#### Nouvel e-learning: Arrêt progressif des antidépresseurs

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- budésonide (Kinpeygo®▼)
- dantrolène 120 mg (Agilus®)

#### Nouveautés en oncologie

- glucarpidase (Voraxaze®▼)
- pirtobrutinib (Jaypirca®▼)
- talquétamab (Talvey®▼)

#### Nouveaux dosages

- adalimumab (Amgevita®)

#### Retours sur le marché

- tosylchloramide (Clonazone®)

#### Nouvelles indications

- aprémilast (Otezla®)
- empagliflozine + metformine (Synjardy®)
- midazolam buccal (Buccolam®)
- peginterféron alfa 2a (Pegasys®)

#### Médicaments homéopathiques

- Diarheel®

#### Arrêts de commercialisation

- alendronate 10 mg (Alendronate Viatrix 10 mg)
- calcium 600 mg + colécalciférol 400 UI (Sandoz Ca-D®)
- dantrolène 20 mg (Dantrium®)
- paracétamol 400 mg + caféine 50 mg (Lonarid N®)

### PHARMACOVIGILANCE

#### ISRS + anticoagulant : rappel du risque accru de saignements

Une étude observationnelle montre un risque accru d'hémorragie majeure lors de l'association d'un ISRS et d'un anticoagulant oral (AOD, warfarine). Le risque lié à l'association était 30 % plus élevé qu'avec l'anticoagulant seul.

## Quelles sont les différentes options pour traiter l'acné ?

L'acné est une affection cutanée qui survient généralement durant l'adolescence mais qui peut toucher n'importe quel groupe d'âge. Elle s'exprime sous formes de **lésions non inflammatoires** (les comédons (points blancs et points noirs)) et de **lésions inflammatoires** tels que des papules, pustules, nodules et kystes.

Cet article détaille les différents traitements de l'acné, en regard des données les plus récentes présentes dans nos sources.

### Les traitements non-médicamenteux

Divers conseils non-médicamenteux sont proposés sur base de données limitées et non concluantes :

- limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV. Bien que l'exposition entraîne souvent une amélioration de l'apparence cosmétique, cette exposition n'entraîne pas d'amélioration réelle de l'acné. En effet, le soleil peut entraîner un érythème et une pigmentation, ce qui peut masquer partiellement les lésions d'acné et améliorer le ressenti subjectif du patient ;<sup>1</sup>
- réaliser une toilette quotidienne, au maximum deux fois par jour, avec des produits sans savon et un pH neutre ou légèrement acide ;<sup>2,5</sup>
- éviter les nettoyants astringents et les produits desséchants, tels que les produits contenant des parfums ou de l'alcool, qui ont un effet irritant pour la peau ;<sup>3</sup>
- éviter les produits comédogènes tels que les produits à base d'huile pour le soin de la peau.<sup>2,4</sup>

Ces conseils sont également d'application pour les patients qui suivent un traitement médicamenteux pour l'acné.<sup>3,5,6</sup>

D'autres mesures comme les *mesures diététiques* ou *l'utilisation de cosmétiques* n'ont pas démontré d'effet sur l'acné. En effet, à ce jour, aucune étude clinique solide n'a démontré que l'utilisation normale de cosmétique aggrave l'acné. Il n'existe donc pas assez de preuves pour déconseiller l'utilisation de cosmétique chez les patients souffrant d'acné. En ce qui concerne l'alimentation, il n'existe pas non plus de données suffisantes pour soutenir des régimes spécifiques dans le traitement de l'acné.<sup>1,2</sup>

### Les traitements locaux de l'acné

Selon différentes sources, les **agents non antibiotiques topiques** constituent la base de la prise en charge de tout type d'acné et doivent également être associés au traitement antibiotique, s'il est instauré, afin d'en augmenter les effets et de prévenir le développement de résistance.<sup>1,2,4</sup>

**L'acné comédonique** n'est traitée qu'avec des agents non antibiotiques topiques.<sup>4</sup>

Le peroxyde de benzoyle, les rétinoïdes à usage local, ou l'acide azélaïque sont disponibles.

- Le **peroxyde de benzoyle** peut être utilisée 1 à 2 fois par jour. Afin de minimiser l'irritation cutanée, la concentration la plus faible est utilisée (5%). Cette dernière est moins irritante que les concentrations plus élevées, sans pour autant modifier l'efficacité.<sup>5</sup> Son utilisation peut causer des effets indésirables tels qu'une dermatite de contact allergique, une sécheresse cutanée, une photosensibilité et une décoloration des textiles.<sup>3</sup> Les données concernant l'utilisation de benzoyle peroxyde durant la grossesse sont rassurantes <sup>7,8</sup> (voir 15.6.1. Benzoyle peroxyde).
- Les **rétinoïdes locaux** (l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène) sont comparables au benzoyle peroxyde dans la prise en charge de ce type d'acné.<sup>1</sup> Cependant, ils provoquent plus d'effets indésirables que le benzoyle peroxyde et les antibiotiques à usage local<sup>3</sup>. Parmi ceux-ci, on peut notamment citer des irritations et sécheresse cutanée ainsi que de la dermatite, surtout au début du traitement, des troubles transitoires de la pigmentation, de la sécheresse oculaire, et de la photosensibilité. Les rétinoïdes à usage local sont appliqués 1 fois par jour avant le coucher (voir 15.6.4. Rétinoïdes à usage local).

Les risques liés à l'utilisation des rétinoïdes à usage local pendant la grossesse sont probablement

limités, leur absorption étant très faible. Ce risque limité est également mentionné dans nos sources sur la grossesse (Lareb, Le CRAT ...) ainsi que dans des guidelines. Par précaution, ces rétinoïdes sont **contre-indiqués** pendant la grossesse dans les RCP. Par mesure de précaution également, Lareb recommande de ne pas utiliser l'adapalène, la trétinoïne ou le trifarotène pendant la grossesse. Il n'existe pas de « programme de prévention de la grossesse » (PPP) pour les rétinoïdes à usage local, contrairement aux rétinoïdes systémiques (voir Folia de juin 2022).

- **L'acide azélaïque**, qui possède des propriétés comédolytiques et antibactériennes, est une troisième option<sup>6</sup> (voir 15.6.3. Acide azélaïque).

**En cas d'acné papulo-pustuleuse légère à modérée**, des antibiotiques locaux peuvent être ajoutés (voir 15.6.2. Antibiotiques à usage local), **en association** à un agent non antibiotique.<sup>4</sup> Des revues systématiques d'études contrôlées par placebo montrent que l'érythromycine et la clindamycine sont efficaces localement contre les lésions inflammatoires de l'acné (réduction de 46 à 70%).<sup>1</sup>

- Selon le guide BAPCOC, la **clindamycine** 1% est le premier choix. Elle est utilisée 1 fois par jour pendant minimum 6 semaines et maximum 4 mois.
- **L'érythromycine** 2% est une alternative à la clindamycine mais elle est moins efficace en raison du développement de résistance accrue à l'érythromycine.<sup>1,4</sup> Elle est également utilisée 1 fois par jour pendant minimum 6 semaines et maximum 4 mois. L'érythromycine à usage local existe en préparation magistrale (voir Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM)).

Les données concernant l'utilisation de clindamycine et d'érythromycine par voie locale durant la grossesse sont rassurantes.<sup>7,8</sup>

Il existe en Belgique des spécialités à usage local contenant soit une association d'agents non antibiotiques soit d'agents non antibiotiques + antibiotiques (voir 15.6.5. Associations d'antiacnéiques locaux). Ces associations ont divers inconvénients : difficultés à déterminer le composant responsable des éventuels effets indésirables, antibiotique utilisé plus longtemps que nécessaire, coût élevé. Cependant, ces associations ne doivent généralement être appliquées qu'une seule fois par jour et permettent une meilleure compliance.<sup>1</sup>

## Les traitements oraux de l'acné

**En cas d'acné papulo-pustuleuse sévère**, un traitement avec des antibiotiques oraux peut être instauré immédiatement, selon le guide BAPCOC. Ces antibiotiques doivent aussi être combinés avec des agents non antibiotiques topiques.<sup>4</sup> Les antibiotiques sont généralement administrés pendant maximum 12 semaines afin de limiter la résistance bactérienne.<sup>6</sup>

Selon le guide BAPCOC, l'azithromycine ou la doxycycline peuvent être utilisées.

- **L'azithromycine** est utilisée 1 fois par semaine à un dosage de 500 mg en une prise, pendant minimum 6 semaines et jusqu'à maximum 3 mois.  
L'azithromycine expose à des troubles gastro-intestinaux. Les données concernant son utilisation durant la grossesse sont rassurantes (voir 11.1.2.2. Néomacrolides).
- La **doxycycline** est utilisée 1 fois par jour à un dosage de 100 mg en une prise, pendant minimum 6 semaines et jusqu'à maximum 3 mois.  
La doxycycline expose, entre autres, à des ulcérations œsophagiennes, une prise correcte (position assise ou debout avec un grand verre d'eau) est importante. Elle est également sujette à de nombreuses interactions avec des médicaments et des aliments (voir rubrique « Interactions » dans le Répertoire).  
L'utilisation de la doxycycline est **contre-indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre** de la grossesse. (voir 11.1.3. Tétracyclines).
- La **minocycline** n'est pas recommandée par nos sources car elle ne s'est pas montrée plus efficace que la tétracycline et la doxycycline.<sup>1,4</sup> De plus, elle expose à des effets indésirables graves tels que des réactions de type lupique avec des arthralgies en cas de traitement prolongé, un risque d'hépatotoxicité et une hypertension intracrânienne bénigne [voir Folia de juillet 2005].<sup>1,5</sup>

**En cas d'acné sévère ou résistante aux autres traitements**, l'**isotrétinoïne** est conseillée dans nos sources,

sur base de données étayées (voir 15.6.6. Isotrétinoïne).<sup>1,6</sup> La dose initiale est de 0,5mg/kg/jour, la dose d'entretien varie selon les patients entre 0,5mg et 1mg/kg/jour (RCP).

L'isotrétinoïne peut, entre autres, causer une hypertriglycéridémie, une élévation des transaminases, une atteinte hépatique et une pancréatite aiguë. Dès lors, des contrôles sanguins réguliers sont recommandés (tests hépatiques, lipides) avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois.

Il convient également d'éviter l'exposition au soleil intense ou aux rayons UV. Si nécessaire, il faut utiliser une crème solaire à facteur de protection élevé (au minimum SPF 15) (RCP).

Les patients prenant de l'isotrétinoïne doivent également être informés qu'ils peuvent présenter des changements d'humeur et/ou de comportement. Des effets indésirables neuropsychiatriques (e.a. dépression, anxiété, troubles de l'humeur, tentatives de suicide) ont été rapportés avec l'isotrétinoïne mais des études récentes sont rassurantes (voir Folia de mars 2024). Les patients et leur famille doivent y être attentifs et en parler à leur médecin si cela se produit.

L'isotrétinoïne est **formellement contre-indiquée durant la grossesse** car elle est hautement tératogène (notamment risque accru d'anomalies craniofaciales et cardiovasculaires et d'anomalies du système nerveux central).

L'isotrétinoïne ne peut pas être utilisée chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du **programme de prévention de la grossesse** ▼ sont remplies.



Celles-là incluent notamment des exigences concernant les tests de grossesse et concernant la contraception (contraception efficace au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois après la fin du traitement) [voir Folia de février 2019].

L'isotrétinoïne ne peut pas être manipulée, p.ex. lors de la réalisation d'une préparation magistrale, par des femmes enceintes ou qui envisagent une grossesse.

L'isotrétinoïne est également **contre-indiquée** durant l'allaitement.

En ce qui concerne la **contraception hormonale** :

- Toutes les associations oestroprogestatives ont un effet positif sur l'acné.<sup>1</sup>
- L'association fixe de cyprotérone et d'éthinylestradiol est à réserver au traitement de l'acné androgénique résistante au traitement car sa balance bénéfice-risque est négative lorsqu'elle est utilisée uniquement comme contraceptif. Il existe peu de preuves que cette association soit plus efficace dans l'acné que les contraceptifs classiques. De plus, le risque de thromboembolie veineuse est plus élevé qu'avec les contraceptifs de deuxième génération (c'est-à-dire dont le progestatif est le lévonorgestrel ou le norgestimate).<sup>1</sup>
- Avec les contraceptifs de troisième génération (c'est-à-dire avec le désogestrel ou le gestodène comme progestatif) et avec les oestroprogestatifs contenant de la drospirénone ou du diénogest, le risque de thromboembolie veineuse est plus élevé qu'avec les contraceptifs de deuxième génération (c'est-à-dire avec le lévonogestrel ou le norgestimate comme progestatif). Rien ne prouve non plus qu'ils soient plus efficaces que les contraceptifs de deuxième génération.<sup>1</sup>
- Il n'y a donc pas d'arguments pour recommander les préparations contenant de la cyprotérone, du désogestrel, du gestodène, de la drospirénone ou du diénogest. <sup>1</sup>[voir Folia de novembre 2022 et Folia d'octobre 2015].

## Grossesse et allaitement

Au vu de l'âge des utilisatrices des médicaments contre l'acné, il est important de prendre en compte la possibilité ou non d'utiliser ces médicaments pendant une grossesse ou en cas d'allaitement.

Pour rappel :

- Les **réтиноïdes locaux sont contre-indiqués** par précaution pendant la grossesse. Dans le RCP, les données cliniques sont rassurantes ;
- la **doxycycline est contre-indiquée** pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse ;

- **l'isotrétinoïne est formellement contre-indiquée** pendant la grossesse et l'allaitement.

Pour plus de détails, consultez les rubriques concernées du Répertoire.

La prise en charge de l'acné durant la grossesse a également été abordée dans l'article Folia d'octobre 2023.

### Noms de spécialités :

- Acide azélaïque : Skinoren® (voir Répertoire).
- Associations d'agents non antibiotiques : Acneplus®, Aknadue®, Epiduo® (voir Répertoire).
- Associations d'agents non antibiotiques et antibiotiques : Treclinax®, Zineryt® (voir Répertoire).
- Benzoyl peroxyde : Benzac®, Pangel® (voir Répertoire).
- Clindamycine : Zindaclin® (voir Répertoire).
- Erythromycine : Erycine®, Inderm® (voir Répertoire).
- Isotrétinoïne : Isocural®, Isosupra®, Isotiorga®, Isotrétinoïne EG®, Roaccutane® (voir Répertoire).
- Rétinoïdes à usage local : Aklief®, Differin® (voir Répertoire).

### Sources

1 NHG-Richtlijnen, Acne, juin 2024, consulté le 21/08/24.

2 NICE, Acne vulgaris: management [NG198], 25 juin 2021.

3 Prescrire, Acné: Premiers choix Prescrire, 2022 ;42(461), consulté le 14/08/2024.

4 BAPCOC, Acné, consulté le 14/08/2024.

5 DynaMed, Acne>Overview and Recommendations>Management, consulté le 14/08/2024.

6 BMJ Best Practice, Acne vulgaris>Management>Treatment algorithm, consulté le 14/08/2024.

7 Le CRAT, <http://www.lecrat.fr/>, consulté le 20/08/24.

8 Lareb, Bijwerkingencentrumlareb, consulté le 20/08/24.

## Le baricitinib, inhibiteur de JAK : nouvelles applications depuis sa commercialisation

Le baricitinib, un inhibiteur de JAK, a été commercialisé à l'origine pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et a depuis été approuvé pour d'autres indications telles que la dermatite atopique, la pelade et l'arthrite juvénile idiopathique. Il semble efficace pour traiter les symptômes modérés à sévères de ces affections, bien qu'une utilisation à long terme pour la pelade soit nécessaire pour maintenir la repousse des cheveux, ce qui peut entraîner des effets secondaires et des coûts élevés. Cependant, il existe des inquiétudes quant aux effets secondaires graves, tels que les infections, les problèmes cardiovasculaires et l'augmentation de la mortalité. C'est pourquoi l'EMA recommande la prudence lors de la prescription d'inhibiteurs de JAK, en particulier lorsque des traitements alternatifs sont disponibles.

Le baricitinib a également été étudié pour les cas graves de COVID-19 et de lupus érythémateux disséminé, mais n'a pas reçu d'autorisation officielle en Europe.

L'inhibiteur de JAK **baricitinib** (Olumiant®) a été commercialisé en 2017 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à d'autres traitements (cf. 9.2. Arthrite chronique et Folia d'octobre 2020). Depuis lors, l'indication a été étendue au traitement de la dermatite atopique et de la pelade. La prescription d'inhibiteurs de JAK est soumise à certaines restrictions en raison de nouvelles données relatives à de **graves effets indésirables**.

### Nouvelles indications

#### Arthrite juvénile idiopathique

L'indication du baricitinib a été étendue à l'arthrite juvénile idiopathique active après échec des traitements précédents chez les patients âgés de 2 ans et plus<sup>1</sup>. Le baricitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

#### Dermatite atopique

Le baricitinib est approuvé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, chez l'adulte uniquement (cf. Folia de février 2022).

L'autorisation repose sur 3 RCT dans lesquelles le baricitinib – seul ou en association avec des corticostéroïdes locaux – s'est révélé significativement supérieur au placebo, montrant des différences cliniquement significatives en ce qui concerne l'efficacité (cf. « En savoir plus ») et la qualité de vie après 16 semaines de traitement. L'efficacité semble se maintenir dans l'étude de suivi, qui fournit des données jusqu'à 68 semaines. Il n'y a pas eu d'études comparatives.

Le baricitinib s'est également avéré plus efficace que le placebo dans une RCT menée auprès de patients qui n'avaient pas répondu adéquatement à la ciclosporine par voie orale, ou qui ne l'avaient pas tolérée ou bien chez qui elle était contre-indiquée.



#### Efficacité chez les adultes

- Deux études ont comparé 3 groupes après 16 semaines de traitement : baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg et placebo. Le critère d'évaluation primaire était une évaluation globale de l'investigateur (score IGA, pour *Investigator's Global Assessment*, (intervalle : 0-4), un score IGA de 0 ou 1 correspondant à un répondeur). Le pourcentage de répondeurs était respectivement de 14 %, 17 %, 11 % et 5 %.
- Une étude a comparé le baricitinib à un placebo en association avec des corticostéroïdes locaux après 16 semaines de traitement. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients présentant une amélioration de 75 % du score EASI (*Eczema Area and Severity Index*) par rapport à la valeur initiale (EASI-75). Le pourcentage de répondeurs était de 31 %, 24 % et 15 %, respectivement, dans les groupes baricitinib 4 mg + corticostéroïdes locaux, baricitinib 2 mg + corticostéroïdes locaux et placebo + corticostéroïdes locaux.
- Une étude a évalué le baricitinib en cas de réponse inadéquate, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine par voie orale. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients ayant atteint l'indice EASI-75 après 16 semaines de traitement. Le pourcentage de répondeurs était de 31,5 %, 28 % et 17 %, respectivement, dans les groupes 4 mg de baricitinib, 2 mg de baricitinib et placebo.

Par la suite, le baricitinib a également été approuvé pour les patients pédiatriques à partir de l'âge de 2 ans<sup>2</sup>. Le profil de sécurité d'une étude menée dans cette population était généralement similaire à celui des adultes. Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet du baricitinib sur la croissance des patients pédiatriques. Voir « plus d'info » pour les résultats relatifs au critère d'évaluation principal de cette étude.



#### Efficacité chez les enfants

- Dans une étude portant sur 483 patients (âge moyen de 12 ans), 4 groupes ont été comparés après 16 semaines de traitement : placebo, baricitinib 1 mg, baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg. Le critère d'évaluation primaire était l'évaluation clinique globale (score vIGA-AD (Validated Investigator's Global Assessment) (intervalle : 0-4) où un score vIGA-AD de 0 ou 1 correspond à un répondeur). Le pourcentage de répondeurs était de 16%, 18%, 26%, 42%, respectivement.

**Conclusion du CBIP :** des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la balance bénéfique/risque des inhibiteurs de JAK dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère. Voir ci-dessous pour des informations sur la sécurité des inhibiteurs de JAK.

#### **Pelade (alopecia areata)**

Le baricitinib a été approuvé pour le traitement de la pelade sévère chez l'adulte sur la base de deux études de phase III. Il s'agit en l'occurrence des toutes premières études de phase III jamais réalisées avec un quelconque médicament pour cette indication. Sur le plan de son efficacité, les auteurs observent une différence cliniquement significative par rapport au placebo (cf. « En savoir plus »). La qualité de vie et les effets psychosociaux (à l'exception de l'échelle HADS pour l'anxiété et la dépression) n'ont malheureusement pas été évalués.

Le baricitinib doit être pris en continu pour maintenir la repousse des cheveux<sup>3</sup>, ce qui comporte un risque d'effets indésirables importants (voir « sécurité »). En outre, le coût élevé de ce traitement doit être pris en compte<sup>4,5</sup>.



### Efficacité

- Le baricitinib a été examiné dans 2 études de phase III chez des patients atteints de pelade sévère, définie par un score SALT (*Severity of Alopecia Tool*) de  $\geq 50$  %. Un score SALT de 100 correspond à une absence complète de cheveux sur le cuir chevelu. Le critère d'évaluation primaire était un score SALT de  $\leq 20$  après 36 semaines de traitement. Le pourcentage de patients atteignant un score SALT de  $\leq 20$  était de 34 %, 20 % et 4 %, respectivement, dans les groupes 4 mg de baricitinib, 2 mg de baricitinib et placebo<sup>4</sup>.

**Conclusion du CBIP** : des études contrôlées dans ce domaine très peu étudié sont les bienvenues. Cependant, les effets indésirables graves potentiels et le coût élevé du baricitinib constituent des inconvénients majeurs.

### **Autres indications étudiées (non autorisées)**

Le baricitinib a également été évalué dans le COVID-19 sévère et le lupus érythémateux systémique, mais ces recherches n'ont pas abouti à une autorisation pour ces indications. L'OMS accorde néanmoins une place au baricitinib dans le COVID-19 sévère.



- La firme a retiré une demande introduite auprès de l'EMA en vue d'étendre l'indication du baricitinib au traitement de certains patients COVID-19 hospitalisés. Au moment du retrait, le rapport bénéfice/risque était jugé négatif par l'EMA. En revanche, le baricitinib a été approuvé pour cette indication aux États-Unis et il est recommandé par le NICE, au Royaume-Uni, à certaines conditions (utilisation off-label)<sup>6,7</sup>.  
Les Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19 soulignent que le guideline « vivant » de l'OMS accorde une place au baricitinib malgré l'évaluation négative de l'EMA. Le guideline de l'OMS formule une forte recommandation pour le baricitinib en traitement alternatif aux inhibiteurs d'IL-6 en association avec des corticostéroïdes chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de COVID-19<sup>8</sup>.
- Après les résultats décevants obtenus dans les études sur le lupus érythémateux systémique<sup>9-11</sup>, la firme a décidé de ne pas poursuivre son programme avec le baricitinib pour cette indication.

### **Innocuité**

Les études avec l'inhibiteur de JAK tofacitinib indiquent un risque accru d'infections sévères, d'événements cardio-vasculaires, de thromboembolie veineuse, de cancer et de mortalité par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les données préliminaires avec le baricitinib pointent aussi dans cette direction. L'Agence européenne des médicaments (EMA) considère qu'il s'agit d'un effet de classe et recommande de ne prescrire d'inhibiteurs de JAK à certains patients, que lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif approprié : cf. Folia de décembre 2022.

### **Sources**

- Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial [published correction appears in *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):528.
- Torrello A, Rewerska B, Galimberti M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2023;189(1):23-32.
- King B, Ko J, Kwon O, et al. Baricitinib Withdrawal and Retreatment in Patients With Severe Alopecia Areata: The BRAVE-AA1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2024;160(10):1075–1081.
- King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1687-1699.
- Messenger A, Harries M. Baricitinib in Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1751-1752.

- 6** COVID-19 Update: Baricitinib (Olumiant) FDA-Approved for Treatment of COVID-19 (online only). *Med Lett Drugs Ther.* 2022 Jun 13;64(1652):e2-3
- 7** COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>. Accessed on 09/06/2023
- 8** Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2022; 376 :o80 doi:10.1136/bmj.o80
- 9** Morand EF, Vital EM, Petri M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet.* 2023;401(10381):1001-1010.
- 10** Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet.* 2023;401(10381):1011-1019.
- 11** Durcan L, Murphy G. SLE-BRAVE I and II. *Lancet.* 2023;401(10381):972-973.

## Les antipsychotiques dans la démence, un choix risqué ?

### Message clé

- Les patients atteints de démence se voient souvent prescrire des antipsychotiques pour traiter des troubles du comportement, malgré leur efficacité limitée et les mises en garde contre un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de décès.
- Une étude de cohorte publiée dans le *British Medical Journal* (BMJ)<sup>1</sup> confirme que les antipsychotiques utilisés dans la démence augmentent le risque d'accidents vasculaires cérébraux. L'étude révèle en outre un risque majoré de thromboembolie veineuse, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque, de fractures, de pneumonie et d'atteinte rénale aiguë.
- C'est en début de traitement que ce risque d'effets indésirables graves est le plus élevé.

### Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, menée en population générale au Royaume-Uni. L'étude a comparé, sur une période de deux ans, un groupe de patients âgés atteints de démence et sous antipsychotiques, avec un groupe témoin apparié de patients âgés atteints de démence ne prenant pas d'antipsychotiques.



- Les participants (n=173 910, âge moyen 82 ans) ne pouvaient pas avoir pris d'antipsychotiques au cours de l'année précédant leur diagnostic de démence.
- Chaque patient atteint de démence qui s'est vu prescrire des antipsychotiques a été apparié à un maximum de 15 patients atteints de démence sans prescription d'antipsychotiques.
- Les données provenaient de plusieurs bases de données, ce qui a permis de regrouper les informations de plus de 2 000 cabinets de médecine générale (environ 20% de la population britannique) avec des informations sur les hospitalisations et la mortalité.
- Les critères d'évaluation étaient l'AVC, la thromboembolie veineuse, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'arythmie ventriculaire, les fractures, la pneumonie et les atteintes rénales aiguës.
- Tous les critères d'évaluation qui se sont produits dans les deux ans suivant la prescription d'un antipsychotique, ont été enregistrés.
- Les patients ayant présenté l'un des critères d'évaluation (AVC, par exemple) avant la prescription de l'antipsychotique ont été exclus de l'analyse de risques pour le critère concerné, pour éviter de biaiser les résultats.

- L'étude a utilisé la méthode par score de propension, pour ajuster les différences entre les utilisateurs d'antipsychotiques et les non-utilisateurs, en termes de caractéristiques personnelles, de mode de vie, de comorbidités et de médicaments prescrits.

### Résultats en bref

- Au total, 35 339 personnes se sont vu prescrire un antipsychotique au cours de la période étudiée. Les antipsychotiques les plus prescrits étaient la rispéridone (29,8% de toutes les prescriptions), la quétiapine (28,7%), l'halopéridol (10,5%) et l'olanzapine (8,8%), qui représentaient ensemble près de 80% de toutes les prescriptions. [ndlr : seuls la rispéridone et l'halopéridol ont pour indication le traitement des symptômes comportementaux et psychiques de la démence dans le RCP]
- Par rapport aux non-utilisateurs, l'utilisation d'antipsychotiques a été associée à un risque statistiquement significativement accru de pneumonie (rapport de hasards ou RH de 2,03), d'atteinte rénale aiguë (RH 1,57), de thromboembolie veineuse (RH 1,52), d'AVC (RH 1,54), de fractures (RH 1,36), d'infarctus du myocarde (RH 1,22) et d'insuffisance cardiaque (RH 1,16), mais pas d'arythmie. Ce résultat a été observé aussi bien avec les antipsychotiques classiques qu'avec les antipsychotiques atypiques.
- Pour presque tous les critères d'évaluation, le risque était le plus élevé dans les sept premiers jours suivant la prescription de l'antipsychotique. Le nombre d'arythmies ventriculaires était insuffisant

pour les prendre en compte dans l'analyse. Le résultat le plus frappant était un risque 10 fois plus élevé pour la pneumonie.

- Le risque de pneumonie, d'atteinte rénale aiguë, de thromboembolie veineuse, d'AVC et de fracture restait accru jusqu'à deux ans après la prescription de l'antipsychotique. Le risque d'insuffisance cardiaque restait accru jusqu'à 180 jours après le début du traitement et le risque d'infarctus du myocarde, jusqu'à un an après.
- Dans les 180 jours suivant la prescription de l'antipsychotique, le nombre nécessaire pour nuire (NNN) était de 9 pour la pneumonie, 35 pour l'atteinte rénale aiguë, 107 pour la thromboembolie veineuse, 29 pour l'AVC, 40 pour les fractures, 167 pour l'infarctus du myocarde et 63 pour l'insuffisance cardiaque.

### Limites de l'étude

- Comme dans toute étude observationnelle, les associations observées n'impliquent pas nécessairement une relation causale et on ne peut exclure la présence de facteurs de confusion résiduels. Les personnes âgées étant souvent polymédiquées, des interactions médicamenteuses peuvent avoir influencé les résultats.
- Les investigateurs ne disposaient d'aucune information sur les indications ayant motivé la prescription de l'antipsychotique, ni sur les différentes posologies et durées d'utilisation. Or ces facteurs déterminent en partie le risque d'effets indésirables.
- Il s'agit d'une étude rétrospective, reposant sur des données qui n'ont pas été enregistrées en fonction de la question de l'étude. De plus, les données de prescription ne coïncident pas toujours avec l'utilisation réelle.

### Commentaire du CBIP

- Ces résultats viennent renforcer le message du Répertoire (10.2 Antipsychotiques), à savoir que les antipsychotiques ont un rapport bénéfice/risque défavorable dans les troubles du comportement chez les patients atteints de démence, car leur efficacité est très limitée et ils s'accompagnent d'un risque accru d'AVC et de mort subite. Cette étude observe en outre un risque accru de nombreux autres effets indésirables graves : thromboembolie veineuse, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, fractures, pneumonie et atteintes rénales aiguës.
- Le guideline belge sur les soins aux personnes âgées démentes résidant à domicile recommande en première intention un accompagnement comportemental et psychologique des personnes atteintes de démence qui présentent des troubles du comportement.<sup>2</sup> Les antipsychotiques ne devraient être utilisés que si les approches non médicamenteuses se sont révélées insuffisantes ou si les troubles du comportement représentent un risque pour le patient, ses proches ou ses soignants. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement.<sup>3</sup>
- Pour en savoir plus sur l'approche non médicamenteuse des troubles du comportement dans la démence, et sur le bon usage des substances psychotropes, nous vous renvoyons à notre e-learning « Troubles du comportement dans la démence ». Cet e-learning vous propose également un schéma de sevrage progressif pour arrêter les antipsychotiques en toute sécurité.

### Sources

**1** Mok PLH, Guthrie B, Morales DR, et al. Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. *BMJ* 2024;385:e076268. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076268> (Published 17 April 2024)

**2** Groupe de travail Développement de recommandations de première ligne. Guide de pratique clinique pluridisciplinaire relatif à la collaboration dans la dispense de soins aux personnes âgées démentes résidant à domicile et leurs aidants proches. <https://ebpnet.be/fr/ebsources/1242>

**3** BMJ Best Practice. Alzheimer's disease. Management (consulté le 15-10-2024). <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/management-approach>

## Nouvel e-learning: Arrêt progressif des antidépresseurs

Arrêter progressivement un antidépresseur, oui, mais comment ? Ce n'est pas toujours facile. Certains patients prennent des antidépresseurs depuis des années. Bien plus longtemps donc que ce qui est recommandé. Si vous estimez, en tant que médecin, que votre patient pourrait s'en passer, vous pouvez envisager un arrêt progressif.

Vous doutez de l'utilité de cette démarche ? Ou vous hésitez par peur d'une rechute ou parce que vous percevez une réticence de la part du patient ? Ou vous vous demandez comment vous y prendre concrètement ?

De nombreux médecins et pharmaciens hésitent à en parler à leur patient. Dans cet e-learning, nous voulons vous aider à franchir le pas.

Dans ce nouvel e-learning, vous découvrirez :

- les inconvénients liés à une utilisation prolongée des antidépresseurs, ainsi que les risques liés à l'arrêt du traitement ;
- comment aborder le sujet de l'arrêt progressif avec le patient ;
- comment arrêter l'antidépresseur dans la pratique.

Accompagnez votre patient dans sa démarche et aidez-le à arrêter son antidépresseur, étape par étape.

Vous êtes pharmacien·ne ? L'arrêt progressif d'un antidépresseur passe aussi par le pharmacien. Le présent e-learning aborde donc aussi le rôle du pharmacien, ainsi que la collaboration entre médecin et pharmacien.

Durée totale : **1 heure**

Une **accréditation** est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

Une fois inscrit·e, vous avez accès **gratuitement** à toutes nos formations en ligne.

## Nouveautés médicaments décembre 2024

### Nouveautés en médecine spécialisée

- budésonide (Kinpeygo<sup>®</sup>▼): néphropathie à immunoglobulines A
- dantrolène 120 mg (Agilus<sup>®</sup>): hyperthermie maligne de l'anesthésie générale

### Nouveautés en oncologie

- glucarpidase (Voraxaze<sup>®</sup>▼): réduction de la concentration plasmatique du méthotrexat
- pirtobrutinib (Jaypirca<sup>®</sup>▼): lymphome à cellules du manteau
- talquétamab (Talvey<sup>®</sup>▼): myélome multiple

### Nouveaux dosages

- adalimumab (Amgevita<sup>®</sup>▼)

### Retours sur le marché

- tosylchloramide (Clonazone<sup>®</sup>)

### Nouvelles indications

- aprémilast (Otezla<sup>®</sup>👤): psoriasis en plaques chez l'enfant
- empagliflozine + metformine (Synjardy<sup>®</sup>👤): diabète de type 2 à partir de 10 ans
- midazolam buccal (Buccolam<sup>®</sup>): crises convulsives chez l'adulte
- peginterféron alfa 2a (Pegasys<sup>®</sup>👤): polyglobulie de Vaquez et thrombocytémie essentielle

### Médicaments homéopathiques

- Diarrheel<sup>®</sup>

### Arrêts de commercialisation

- alendronate 10 mg (Alendronate Viatrix 10 mg)
- calcium 600 mg + colécalciférol 400 UI (Sandoz Ca-D<sup>®</sup>)
- dantrolène 20 mg (Dantium<sup>®</sup>)
- paracétamol 400 mg + caféine 50 mg (Lonarid N<sup>®</sup>)

▼: 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<sup>2</sup>).

👤 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<sup>2</sup>), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

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

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 20 décembre 2024.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### budésonide (Kinpeygo<sup>®</sup>▼)

Le **budésonide (Kinpeygo<sup>®</sup>▼**, chapitre 20.3, médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un **corticostéroïde** qui a pour indication la **néphropathie à immunoglobulines A** primitive avec protéinurie chez l'adulte (synthèse du RCP)<sup>1</sup>

Kinpeygo<sup>®</sup> a été enregistré comme « médicament hybride » défini comme un médicament similaire à un médicament déjà autorisé, contenant la même substance active, mais qui diffère par l'indication, le dosage ou la forme pharmaceutique. <sup>2</sup> Dans ce cas-ci, le médicament de référence est Entocort<sup>®</sup>, utilisé pour le traitement de la maladie de Crohn et la colite microscopique. <sup>3</sup>

Kinpeygo® diffère par l'indication, mais la forme pharmaceutique est identique (gélules à libération modifiée) et le dosage est proche (4 mg pour Kinpeygo® versus 3 mg pour Entocort®). Kinpeygo® étant commercialisé pour une maladie rare, il a le statut de « médicament orphelin ».

**Coût** : 7 846€ pour 120 gélules, remboursé en b<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

### dantrolène 120 mg (Agilus®)

Le **dantrolène 120 mg (Agilus®)**, chapitre 18.1.7., usage hospitalier, administration intraveineuse) est un **myorelaxant** qui a pour indication **l'hyperthermie maligne de l'anesthésie générale** (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Selon BMJ Best Practice, il peut aussi être utilisé *off label* dans le syndrome malin des antipsychotiques ou dans les overdoses d'amphétamines.<sup>2,3</sup> Il existait auparavant à un dosage inférieur (Dantrium® 20 mg).

**Coût** : 2195€ pour 6 flacons, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2024 .

## Nouveautés en oncologie

### glucarpidase (Voraxaze®▼)

La **glucarpidase (Voraxaze®▼)**, chapitre 13.6, médicament orphelin, usage hospitalier, administration intraveineuse) est un enzyme utilisée comme **détoxifiant** qui a pour indication la **réduction de la concentration plasmatique du méthotrexate** utilisé en oncologie chez les personnes qui présentent une élimination retardée ou qui sont à risque de toxicité (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

La glucarpidase n'est utilisée que dans le cadre de certaines chimiothérapies où de fortes doses de méthotrexate sont administrées.

Les effets indésirables principaux consistent en des sensations de chaleur, céphalées et paresthésies.<sup>2</sup>

**Coût** : 24 778€ pour un flacon, remboursé en a<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

### pirtobrutinib (Jaypirca®▼)

Le **pirtobrutinib (Jaypirca®▼)**, chapitre 13.2.2.4, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui a pour indication chez certaines formes de **lymphomes à cellules du manteau** en rechute ou réfractaire chez l'adulte (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, la neutropénie, les troubles gastro-intestinaux et les hématomes.

Des effets indésirables sévères et fréquents tels que pneumonies, infections urinaires, neutropénie et anémie peuvent survenir.<sup>2</sup>

Il existe aux dosages de 50 et 100 mg mais seul le 100 mg est commercialisé à ce jour (situation au 1<sup>er</sup> décembre 2024).

**Coût** : 8406€ pour 56 comprimés, remboursé en a<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

### talquétamab (Talvey®▼▼)

Le **talquétamab (Talvey®▼▼)**, chapitre 13.3.3, médicament orphelin, usage hospitalier,

administration sous-cutanée) est un **anticorps monoclonal bispécifique** lymphocytes T-cellules exprimant GPRC5D qui a pour indication certaines formes de **myélomes multiples** en rechute et réfractaire (synthèse du RCP).

Il a reçu une autorisation de « mise sur le marché conditionnelle ».

Le talquétamab expose à des effets indésirables nombreux. Certains sont très fréquents, sévères et potentiellement fatals : syndrome de relargage des cytokines, toxicité neurologique, infections.<sup>1,2</sup>

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé pour la détection et la prise en charge de la toxicité neurologique.

**Coût** : entre 392 et 5219€ suivant le dosage, pour un flacon, remboursé en a<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

## Nouveaux dosages

### adalimumab (Amgevita® ▼)

Le fabricant de la spécialité **Amgevita®** a procédé au remplacement des dosages disponibles (voir Amgevita®). Les nouveaux **dosages** sont **deux fois plus concentrés** que les anciens, ce qui peut être **source d'erreurs** pour les personnes habituées à cette spécialité. **Il est important d'informer les patients puisque ce médicament peut être auto-administré** (injection sous-cutanée).

Ces nouveaux dosages correspondent aux dosages déjà existants des autres spécialités à base d'adalimumab.

L'adalimumab est utilisé dans de nombreuses pathologies inflammatoires telles certaines formes d'arthrites, psoriasis, hidrosadénite suppurée, maladie de Crohn, colite ulcéreuse ou uvéite.

**Coût** : 1359,09€ pour 6 seringues ou stylos préremplis, remboursé en b<sup>1</sup> dans certaines indications (voir Amgevita®, cliquer sur le symbole b<sup>1</sup> au niveau de la spécialité concernée pour les conditions et formulaires).

## Retours sur le marché

### tosylchloramide (Clonazone®)

Le **tosylchloramide (Clonazone®**, chapitre 15.1.1) est de retour sur le marché, en comprimés ou poudre à dissoudre pour l'antisepsie et la désinfection.

**Coût** : 12,38€ pour 20 gr de poudre ou 60 tablettes, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

## Nouvelles indications

### aprémilast (Otezla® 🧑🏻)

L'**aprémilast (Otezla® 🧑🏻**, chapitre 12.3.2.7.3, administration orale) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement du **psoriasis en plaques** chez les **enfants et les adolescents à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg** (synthèse du RCP).

Il expose à des effets indésirables fréquents. En particulier, il convient de surveiller l'apparition de troubles gastro-intestinaux et d'une éventuelle **perte de poids**, de **troubles psychiatriques** tels que dépression, idées et comportements suicidaires.<sup>1</sup>

Pour les enfants et adolescents pesant de 20 à 50 kg, la posologie habituelle après schéma d'initiation est de 20 mg 2x/jour. Il n'existe actuellement pas en Belgique de conditionnement de comprimés de 20 mg (hormis celui utilisé pour l'initiation du traitement, qui contient seulement 4 tablettes de 10 et 20 mg).

**Coût** : 337,47€ pour 27 comprimés (10mg, 20 mg et 30 mg), non remboursé dans cette indication au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

### empagliflozine + metformine (Synjardy® 🇺🇸)

L'association **empagliflozine + metformine (Synjardy® 🇺🇸**, chapitre 5.1.10) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement du **diabète de type 2** chez les enfants **à partir de l'âge de 10 ans**. Les deux molécules étaient déjà autorisées en monothérapie chez les enfants de cet âge.<sup>1</sup>

Cette extension d'indication a été accordée sur base de l'étude DINAMO déjà discutée lors de l'extension d'indication de l'empagliflozine aux enfants (voir Folia mars 2024).

**Coût** : 148,60€ pour 200 comprimés, non remboursé chez les enfants au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

### midazolam buccal (Buccolam®)

Le **midazolam buccal (Buccolam®**, chapitre 10.1.1, administration buccale) a reçu une extension d'indication pour le traitement des **crises convulsives prolongées chez les adultes**. Il était déjà autorisé chez les enfants.

**Une seule dose de midazolam peut être administrée** par l'accompagnant lors de la crise, entre la joue et la gencive. Si la crise n'a pas cessé dans les 10 minutes, il faut faire appel à un service d'urgences et donner la seringue vide à un professionnel de la santé pour qu'il soit informé de la dose reçue par le patient.<sup>1</sup>

**Coût** : 87,09€ pour 4 doses, non remboursé dans cette indication au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

### peginterféron alfa 2a (Pegasys® 🇺🇸)

Le **peginterferon alfa 2a (Pegasys® 🇺🇸**, chapitre 12.3.2.3.1) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de la **polyglobulie de Vaquez** et la **thrombocythémie essentielle**. Il avait déjà pour indications les hépatites B et C chroniques.

Il expose à des effets indésirables fréquents et parfois très graves.

Dans cette indication, la dose recommandée est de 45 mg à augmenter par paliers. En Belgique, seul le dosage de 180 mg est commercialisé (situation au 1<sup>er</sup> décembre 2024).

**Coût** : 671,10€ pour 4 seringues de 180 mg, non remboursé dans cette indication au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

## Médicaments homéopathiques

### Diarrheel®

Diarrheel® est un médicament homéopathique qui a pour indication le traitement de soutien en cas de diarrhée (synthèse du RCP).

Cette indication n'est étayée par aucune étude clinique dans le RCP.<sup>1</sup>

Dans la diarrhée, il est **essentiel de prévenir et traiter la déshydratation**, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo (voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018). Les exigences en matière d'efficacité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

**Coût** : 14,95€ pour 50 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2024.

## 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.

### **alendronate 10 mg (Alendronate Viatris 10 mg)**

L'**alendronate 10 mg** n'est plus commercialisé. Ce dosage était utilisé en prise quotidienne dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les hommes. Le dosage de **70 mg reste disponible pour une prise hebdomadaire** (voir Alendronate).

### **calcium 600 mg + colécalciférol 400 UI (Sandoz Ca-D®)**

L'association de **calcium 600 mg et colécalciférol (vitamine D) 400 UI** n'est plus commercialisée. Il reste de **nombreux autres dosages** pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (voir Calcium et vitamine D).

### **dantrolène 20 mg (Dantrium®)**

Le **dantrolène** au dosage de **20 mg** n'est plus commercialisé. Il avait pour indication le traitement de l'hyperthermie maligne de l'anesthésie. Il est remplacé par Agilus® 120 mg qui sera discuté avec les nouveautés dans le Folia de fin décembre.

### **paracétamol 400 mg + caféine 50 mg (Lonarid N®)**

L'association de **paracétamol 400 mg et caféine 50 mg** n'est plus commercialisée. Il reste d'autres dosages proches (voir Paracétamol + caféine). L'association de caféine au paracétamol pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Son utilisation est à **réserver au traitement de courte durée dans la douleur aiguë**.

## 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

### **aprémilast**

1. Otezla® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024

### **empagliflozine + metformine**

1. Synjardy®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024

### **midazolam buccal**

1. Buccolam®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024

## peginterféron alfa 2a

1. Pegasys® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024

## Diarrheel®

1. Diarrheel® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024

## budésonide

1. Kinpeygo®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024
2. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/hybrid-medicine>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kinpeygo>

## dantrolène

1. Agilus®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024
2. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000227/treatment-algorithm>
3. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/341/emergingtxs>

## glucarpidase

1. Voraxaze®- Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze>

## pirtobrutinib

1. Jaypirca® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca>

## talquétamab

1. Talvey® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 29 novembre 2024
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talvey>

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## ISRS + anticoagulant : rappel du risque accru de saignements

Il est bien connu que le **risque de saignements** chez un patient traité par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) **augmente** en cas d'association à un autre médicament favorisant les saignements, comme un antithrombotique, un AINS (voir aussi Folia avril 2005 et avril 2024) ou l'acide acétylsalicylique (voir Répertoire, 10.3.1.1.).

Un article récent de *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> rappelle ce risque en faisant référence à une étude cas-témoins publiée récemment<sup>2</sup> et **confirmant l'augmentation du risque de saignements en cas d'association d'un ISRS et d'un anticoagulant oral direct (AOD) ou d'un antagoniste de la vitamine K**. Cette étude a été réalisée à partir d'une large base de données de médecine générale britannique (plus de 2 000 pratiques britanniques de médecine générale). Les patients traités par un anticoagulant oral (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban ou warfarine) pour une fibrillation auriculaire ont été sélectionnés. L'exposition à un ISRS chez les patients ayant eu une hémorragie majeure (définie comme hémorragie avec hospitalisation ou décès) (n = 42 190, « les cas », âge moyen 74,2 ans) a été comparée à l'exposition à un ISRS chez les patients n'ayant pas eu d'hémorragie majeure (n = 1 156 641, « les témoins », âge moyen 74,2 ans).

### Les principaux résultats :

- **Par rapport aux patients sous anticoagulant oral seul**, on a constaté une **augmentation du risque d'hémorragie majeure chez les patients sous anticoagulant oral + ISRS d'environ 30%** (incidence rate ratio de 1,3 ; IC 95% : 1,2 à 1,4).
- L'analyse a été effectuée séparément pour les AOD et la warfarine.
  - Risque d'hémorragie majeure avec AOD + ISRS par rapport au AOD seul : incidence rate ratio de 1,25 (IC 95% : 1,12 à 1,40). Il n'y a pas eu d'analyse pour chaque AOD séparément.
  - Risque d'hémorragie majeure sous warfarine + ISRS par rapport à la warfarine seule : incidence rate ratio de 1,36 (IC 95% : 1,25 à 1,47).
- L'analyse des types de saignements a montré une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne, d'hémorragie gastro-intestinale et d'« autres » hémorragies majeures.
- Le risque était le plus élevé dans les 30 premiers jours de traitement concomitant (incidence rate ratio de 1,7 ; IC 95% : 1,4 à 2,2). L'augmentation du risque a diminué par la suite, mais est restée statistiquement significative pendant 6 mois.

L'augmentation du risque est probablement essentiellement due à un effet cumulatif du risque de saignement de l'anticoagulant et du ISRS. En outre, la fluoxétine et la fluvoxamine peuvent inhiber le métabolisme de la warfarine par inhibition du CYP1A2 (fluoxétine et fluvoxamine) et du CYP2C9 (fluoxétine), et peuvent donc augmenter les taux plasmatiques de warfarine (voir tableau Ic dans Intro.6.3.). La fluoxétine et la fluvoxamine peuvent inhiber le métabolisme de l'apixaban et du rivaroxaban par inhibition du CYP3A4, et peuvent donc augmenter les taux plasmatiques d'apixaban et de rivaroxaban (voir tableau Ic dans Intro.6.3.).

**En pratique**, la prise concomitante d'un ISRS et d'un autre médicament favorisant les saignements, tel qu'un anticoagulant, un AINS ou l'acide acétylsalicylique est à éviter si possible. Si la prise concomitante est indispensable, la prudence est recommandée, surtout dans les premiers mois et chez les patients à risque (e.a. personnes âgées ou ayant des antécédents de saignements). Le risque de saignement existe aussi avec les antidépresseurs appartenant à la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) : duloxétine et venlafaxine.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Antidépresseurs IRS et anticoagulants oraux : hémorragies. *La Revue Prescrire* 2024;489:511

<sup>2</sup> Rahman AA et coll. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major bleeding. *Jama Network Open* 2024;7(3):e243208 (doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3208), discuté dans *Drug and Therapeutics Bulletin* (2024;62:164 (doi:10.1136/dtb.2024.000061))

## Noms de spécialités :

- AODs: apixaban (Répertoire), dabigatran (Répertoire), édoxaban (Répertoire), rivaroxaban (Répertoire)
- Warfarine (Répertoire)
- ISRS: citalopram (Répertoire), escitalopram (Répertoire), fluoxétine (Répertoire), fluvoxamine (Répertoire), paroxétine (Répertoire), sertraline (Répertoire)

### Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.