FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2025

FOCUS

Troubles bipolaires : l'utilisation prolongée d'antidépresseurs est-elle justifiée ?

Une étude randomisée contrôlée par placebo n'a pas démontré de bénéfice convaincant d'un traitement antidépresseur prolongé chez les patients souffrant de dépression bipolaire en prévention de nouveaux épisodes thymiques.

Quelles options pour traiter l'urticaire chronique spontanée ?

L'urticaire chronique spontanée touche environ 1% de la population mondiale. En plus des antihistaminiques, quelles sont les options dans la prise en charge de cette pathologie ?

ACTUALITÉS

Prise en charge de l'insuffisance cardiaque : découvrez l'analyse de la littérature réalisée pour la réunion de consensus

Les analyses de la littérature pour les réunions de consensus de l'INAMI sont réalisées par le CBIP. Le rapport du jury sera publié ultérieurement par l'INAMI.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: IPP au long cours, une bonne idée ?

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- sémaglutide en distribution parallèle (Wegovy®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- éfanésoctocog alfa (Altuvoct®▼)
- ublituximab (Briumvi®▼)

Nouvelles formes

- tadalafil (Adcirca®)

Nouveaux dosages

- tirzépatide (Mounjaro®)

Arrêts de commercialisation

- calcium acétate + magnésium carbonate (Renepho®)
- nicotine solution pour inhalation par vapeur (Nicorette Inhaler®)
- piracétam poudre (Piracetam EG®)

PHARMACOVIGILANCE

Fézolinétant : traiter les bouffées de chaleur au prix d'atteintes hépatiques rares mais graves ?

Le fézolinétant (Veoza®▼), utilisé pour le traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause, expose à des atteintes hépatiques graves. Comment limiter ce risque ? Voici quelques explications.

Focus

Troubles bipolaires : l'utilisation prolongée d'antidépresseurs est-elle justifiée ?

Messages clés

- L'utilisation d'antidépresseurs chez les patients atteints de troubles bipolaires est controversée. De nombreuses incertitudes persistent notamment quant à l'utilité d'une poursuite du traitement après la rémission de l'épisode dépressif.
- Une étude randomisée contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints de trouble bipolaire de type I, conclut que l'usage prolongé d'antidépresseurs en plus du traitement de fond ne permet pas de prévenir de nouveaux épisodes thymiques. La probabilité d'un nouvel épisode dépressif diminue, mais possiblement au prix d'un risque majoré d'épisode maniaque ou hypomaniaque.
- L'étude ne permet cependant pas de tirer de conclusions définitives, car il n'a pas été possible d'y inclure le nombre de participants prévus et qu'il y a été mis fin prématurément.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Les troubles bipolaires (anciennement appelés épisodes maniaco-dépressifs) se caractérisent par des épisodes récurrents de manie/hypomanie et de dépression, en alternance avec des périodes où les symptômes sont limités ou absents. Cette pathologie a un impact négatif sur la vie du patient, avec un risque important de suicide. Les patients qui ont eu au moins un épisode maniaque ou mixte (caractérisé par des symptômes tant maniaques que dépressifs) répondent au diagnostic de trouble bipolaire de type I. Quant aux patients qui ne sont jamais passés par une phase maniaque, mais qui ont présenté un épisode d'hypomanie, on pose le diagnostic de trouble bipolaire de type II. Pour tout complément d'information sur les troubles bipolaires et leur traitement, voir les Folia de février 2014).
- L'usage d'antidépresseurs dans les troubles bipolaires est controversé. Les antidépresseurs se sont révélés efficaces pour les épisodes dépressifs, mais leur effet est limité. Etant donné qu'ils peuvent déclencher un épisode maniaque en monothérapie, ils sont systématiquement ajoutés au traitement de fond par un médicament thymorégulateur et/ou un antipsychotique atypique.[1]
- L'éventuelle plus-value de la poursuite de l'antidépresseur après la rémission de la dépression dans les troubles bipolaires a été évaluée pour la première fois dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, publiée dans le *New England Journal of Medicine*.[1]

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une **étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo** ayant inclus 177 patients atteints de trouble bipolaire de type I au Canada, en Corée du Sud et en Inde. Les participants étaient en rémission après un récent épisode dépressif, pour lequel ils prenaient un antidépresseur (escitalopram ou bupropione) en complément de leur traitement de fond par un médicament thymorégulateur ou un antipsychotique (sans autres détails). Le groupe intervention (n = 90) a continué à prendre l'antidépresseur pendant 52 semaines, tandis que le groupe témoin (n = 87) a reçu un placebo.
- Le critère d'évaluation primaire était **la survenue d'un nouvel épisode thymique** (dépressif, maniaque ou hypomaniaque, mixte). La survenue d'un nouvel épisode dépressif et la survenue d'un nouvel épisode maniaque ou hypomaniaque étaient les critères d'évaluation secondaires. Une analyse en sous-groupes a également été effectuée selon le type d'antidépresseur. Toutes les analyses ont été réalisées en intention de traiter.

Résultats en bref

- 23% des 178 patients ont abandonné l'étude avant la fin : 28% dans le groupe ayant continué l'antidépresseur et 18% dans le groupe placebo (pas de test statistique) et aucune information sur le motif de l'abandon).
- Efficacité :
  - Critère d'évaluation primaire : Après 52 semaines, 31% des patients restés sous antidépresseur avaient présenté un nouvel épisode thymique. Ce pourcentage était numériquement inférieur aux 46% observés parmi les patients sous placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative (rapport de risque (HR) 0,68 ; IC à 95% de 0,43 à 1,10).
  - Critères d'évaluation secondaires :
    - Un nouvel épisode dépressif est survenu chez 17% des patients restés sous antidépresseur, contre 40% dans le groupe placebo, avec une différence statistiquement significative en faveur du premier groupe (HR 0,43 ; IC à 95% de 0,25 à 0,75). La probabilité de ne pas avoir d' épisode dépressif pendant un an était de 72% avec la poursuite du traitement, contre 53% avec le placebo.
    - Un nouvel épisode maniaque ou hypomaniaque est survenu chez 12% des patients restés sous antidépresseur, contre 6%

dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (HR 2,28 ; IC à 95% de 0,86 à 6,08). La probabilité de ne pas avoir d'épisode maniaque ou hypomaniaque pendant un an était de 81% avec la poursuite du traitement, contre 92% avec le placebo.

- Sécurité (pas de test statistique) : 63% des patients restés sous traitement antidépresseur ont déclaré au moins 1 effet indésirable, contre 68% des patients du groupe placebo. Une prise de poids cliniquement significative (≥ 7%) a été constatée chez 14% des patients restés sous traitement antidépresseur, contre 7% des patients du groupe placebo ; et des troubles de la mémoire, chez 16% contre 8%. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves.
- Aucun patient ne s'est suicidé, ni n'a tenté de mettre fin à ses jours. Cependant, un patient ayant arrêté l'antidépresseur a connu une aggravation des idées suicidaires.
- La poursuite du traitement par escitalopram s'est accompagnée d'un épisode maniaque ou hypomaniaque chez 16% des patients, contre 5% du côté des patients passés au placebo. Un épisode dépressif est survenu chez respectivement 16% et 35% des patients. Pour la bupropione, 6% des patients des deux groupes ont connu un épisode maniaque ou hypomaniaque et 17% et 50%, respectivement, un épisode dépressif. L'étude n'avait cependant pas une puissance suffisante pour une analyse en sous-groupes selon le type d'antidépresseur. De ce fait, ces résultats ne peuvent être considérés que comme étant descriptifs.

Limites de l'étude

- L'étude s'est terminée prématurément en raison de problèmes de recrutement liés au COVID-19 et du retrait du sponsor, si bien que le nombre visé de participants n'a pas été atteint. En outre, la majorité des participants venaient d'Inde (86%) et tous les patients prenaient de l'escitalopram ou de la bupropione, ce qui limite la généralisabilité des résultats.
- Les chercheurs n'ont pas fourni de détails sur la posologie des antidépresseurs et des thymorégulateurs, ainsi que sur le type de thymorégulateur. Dans leur réaction à un commentaire critique sur le sujet, ils ont toutefois mentionné que tous les patients prenaient des doses thérapeutiques stables.[2]
- Le groupe sous placebo a progressivement arrêté l'antidépresseur en deux semaines, ce qui est très rapide au regard des recommandations actuelles en matière d'arrêt progressif. Il se peut que les symptômes de sevrage présentés par certains patients peu après l'arrêt progressif aient été interprétés à tort comme un nouvel épisode dépressif.

Commentaire du CBIP

- Cette étude n'a pas montré de bénéfice convaincant de la poursuite du traitement antidépresseur, en prévention de nouveaux épisodes thymiques, dans le trouble bipolaire de type I. La probabilité d'un nouvel épisode dépressif diminue, mais possiblement avec un risque plus élevé d'épisode maniaque ou hypomaniaque.
- Suite aux problèmes de recrutement rencontrés, les patients ont été moins nombreux que prévu à participer à l'étude. Il n'est donc pas possible de tirer de conclusions définitives. Les résultats concordent cependant avec les recommandations actuelles en matière d'utilisation d'antidépresseurs dans le trouble bipolaire de type I : si un épisode dépressif ne connaît pas une amélioration suffisante avec un traitement thymorégulateur (cf. 10.3.8. Médicaments des troubles bipolaires), un antidépresseur peut y être ajouté, mais la poursuite du traitement n'est généralement pas recommandée en raison du risque majoré de manie ou d'hypomanie.[3]
- Les médecins peuvent utiliser les résultats de l'étude pour en discuter avec certains patients atteints d'un trouble bipolaire de type I, qui sont stables et en rémission, mais qui prennent encore des antidépresseurs. Chez ces patients, ils peuvent opter pour une tentative d'arrêt progressif du traitement, en faisant preuve de vigilance à l'égard des récidives.[4] Pour tout complément d'information sur l'arrêt progressif des antidépresseurs, voir les Folia de janvier 2025 ou l'e-learning « Arrêt progressif des antidépresseurs » de décembre 2024.

Sources

1 Yatham LN, Arumugham SS, Kesavan M, et al. Duration of adjunctive antidepressant maintenance in bipolar I depression. N Engl J Med 2023;389:430-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2300184

2 Nóbrega G, Vasconcelos MM, Bisol LW. Adjunctive antidepressant maintenance in bipolar I depression. Correspondence. N Engl J Med 2023;389:2305-2307. DOI: 10.1056/NEJMc2310280

3 https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach

4 Byrne PR. Continuing adjunctive antidepressants after remission in patients with bipolar depression. NEJM Journal Watch 2023, August 8.

Focus

Quelles options pour traiter l'urticaire chronique spontanée ?

Introduction

L'urticaire chronique est définie comme une affection de la peau caractérisée par la présence de plaques prurigineuses et/ou d'œdème, depuis **plus de 6 semaines**.

L'urticaire chronique est qualifiée de ***spontanée*** si les symptômes apparaissent sans déclencheur spécifique connu, et peut se présenter sous forme d'un épisode unique ou d'épisodes répétés. Ce type d'urticaire touche environ **1% de la population mondiale**, et plus fréquemment les femmes âgées de 30 à 50 ans.[1]

L'objectif du traitement est d'obtenir un contrôle complet de la maladie avec l'absence de signes et de symptômes.

Traitement non-médicamenteux

La première étape consiste à **éviter les facteurs déclenchants** tels que le stress, l'alcool, les opioïdes, l'acide acétylsalicylique et les autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Le stress peut jouer un rôle important dans l'urticaire chronique, bien que le mécanisme ne soit pas clair. Il est important d'informer et d'éduquer les patients quant à la gestion de leur stress afin d'obtenir un meilleur contrôle des symptômes.[2]

Traitement médicamenteux

Première ligne

Antihistaminiques peu sédatifs

Les **antihistaminiques H1 peu sédatifs** (antihistaminiques de seconde génération) sont une première option dans la prise en charge de l'urticaire chronique spontanée. Le choix de l'antihistaminique doit être fait de manière individuelle, en fonction de l'efficacité, du prix et des effets indésirables ressentis par le patient. En effet, il n'est pas possible de différencier les antihistaminiques de seconde génération entre eux en termes d'efficacité et d'effets indésirables (voir 12.4.1.1. Antihistaminiques peu sédatifs).[2, 4]

Le traitement initial se fait à posologie usuelle (voir rubrique *Posologie* dans le Répertoire). Si la posologie usuelle ne permet pas de contrôler les symptômes (après 2 à 4 semaines ou en cas de symptômes insupportables), la dose peut d'abord être doublée.[4,8] Selon certaines sources, elle peut ensuite être augmentée jusqu'à 4 fois la posologie usuelle (usage *off-label*).[3,5] **Les effets indésirables (sédation) seront plus fréquents et doivent être discutés avec le patient .** [3, 4]

Antihistaminiques sédatifs : mauvais profil de sécurité

Les antihistaminiques sédatifs (antihistaminiques de première génération) ne sont pas plus efficaces que les antihistaminique peu sédatifs et sont associés à une sédation et à des effets indésirables anticholinergiques beaucoup plus marqués.[4] Les antihistaminiques peu sédatifs ont donc un meilleur profil de sécurité que les antihistaminiques sédatifs dans l'urticaire chronique. Malgré leur efficacité, leur utilisation est donc limitée par leurs effets indésirables, en particulier la sédation et les effets anticholinergiques (voir 12.4.1.2. Antihistaminiques sédatifs).[2]

Corticoïdes systémiques : uniquement pour une courte durée en cas d'exacerbations

Les **corticoïdes systémiques** sont parfois nécessaires chez certains patients afin de contrôler les symptômes d'une **exacerbation**, pendant un maximum de 10 jours.[1,4] Les corticoïdes systémiques ne sont pas utilisés sur le long terme en raison de leurs effets indésirables pouvant être graves lors d'une utilisation prolongée (hypertension, diabète, ostéoporose, …) (voir 5.4. Corticostéroïdes).

Montélukast : absence de preuve d'efficacité

Le montélukast est parfois utilisé, *off-label*, en association à un antihistaminique à la dose maximale. Cependant, les données concernant les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ne permettent pas de donner un avis quant à sa place dans la prise en charge de l'urticaire chronique.[3]

Seconde ligne et nouvelles options

Omalizumab

En cas d'échec du traitement antihistaminique à haute dose, l'omalizumab à la dose de 300 mg chaque 4 semaines (s.c.) peut être

utilisé comme traitement adjuvant chez les patients de plus de 12 ans. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé biosynthétique anti-IgE: il entraîne une diminution de la concentration en IgE libres (voir 12.4.3. Anticorps monoclonaux dirigés contre les Ig-E). L'omalizumab a permis d'améliorer l'urticaire chronique spontané dans différentes études, par rapport à un placebo, chez des patients réfractaires aux antihistaminiques.[1]

Ciclosporine : usage off-label

La ciclosporine prévient la libération d'histamine par les mastocytes. Elle est utilisée par voie orale comme traitement adjuvant, *off-label*, chez les patients qui ne répondent pas au traitement avec des hautes doses d'antihistaminiques ou l'omalizumab.
Son utilisation est limitée par ses effets indésirables dose-dépendants (voir 12.3.1.4.1. Ciclosporine).[2, 3]

Dupilumab : pas encore autorisé dans cette indication

Il existe quelques études concernant le dupilumab (un inhibiteur des interleukines IL-4/IL-13) dans l'urticaire chronique spontanée; il s'agit pour le moment d'un usage *off-label* en Europe (voir 12.3.2.2.2. Inhibiteurs de l'IL-4/IL-13).

- Le dupilumab améliore le score de démangeaison et le score d'activité de l'urticaire chez les patients atteints d'urticaire chronique spontanée qui n'ont pas reçu d'omalizumab.
- Chez les patients qui ont eu une réponse incomplète ou qui sont intolérants à l'omalizumab, le dupilumab n'a ni amélioré le score de démangeaison, ni le score d'activité de l'urticaire.

Le dupilumab expose à des effets indésirables fréquents et parfois très graves (voir 12.3.2.2.2. Inhibiteurs de l'IL4-/IL-13).

Grossesse et allaitement

- Les antihistaminiques de seconde génération peuvent être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante à la **posologie usuelle**.[3, 4, 6, 7]
  - Pendant la **grossesse**, la loratadine et la cétirizine sont les plus sûres. Les antihistaminiques H1 sédatifs sont déconseillés en fin de grossesse car ils peuvent entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nouveau-né.
  - Durant la période **d'allaitement**, la loratadine et la cétirizine sont probablement les plus sûres. Les antihistaminiques sédatifs ne sont pas recommandés pendant l'allaitement en raison du risque de sédation chez le nourrisson.
- Les données concernant l'utilisation du montélukast pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes.[6, 7]
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité de l'omalizumab et du dupilumab pendant la grossesse et l'allaitement.[6]
- En cas d'administration de la ciclosporine durant la grossesse, il faut l'utiliser avec prudence car elle est associée à un risque accru d'infection chez le nouveau-né. Son utilisation pendant l'allaitement peut avoir des effets néfastes chez l'enfant.[6, 7]

Enfants

Chez les enfants, les antihistaminiques peu sédatifs peuvent être utilisés à la posologie usuelle. En cas de réponse insuffisante, le passage à un autre antihistaminique « non sédatifs » peut être utile.
En cas d'effet insuffisant des antihistaminiques peu sédatifs à posologie usuelle, il est préférable d'adresser l'enfant à un spécialiste.[4]

Sources

1 Kolkhir P, Bonnekoh H et al. Chronic Spontaneous Urticaria. A Review. JAMA 2024;332:1464-77 (doi:10.1001/jama.2024.15568)

2 BMJ Best Practice, Urticaria and angio-oedema, consulté le 20/01/25.

3 DynaMed, Chronic Urticaria>Management, consulté le 20/01/25.

4 NHG-Behandelrichtlijn. Urticaria en angio-oedeem, gepubliceerd: oktober 2019 (laatste aanpassing juni 2024). Consulté le 20/01/25.

5 Federatie Medisch Specialisten, Chronische spontane urticaria, beoordeeld 03/12/2015.

6 Bijwerkingencentrum Lareb, consulté le 10/02/2025.

7 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, LeCRAT, consulté le 10/02/2025.

8 NICE, Chronic urticaria: off-label doses of cetirizine, Published 08 July 2014.

Actualités

Prise en charge de l'insuffisance cardiaque : découvrez l'analyse de la littérature réalisée pour la réunion de consensus

La **revue de la littérature réalisée pour la réunion de consensus « La prise en charge de l'insuffisance cardiaque »** est disponible sur le site Web de l'INAMI. Elle est disponible en version complète (en anglais) ou sous forme de résumé (en anglais). La réunion de consensus a eu lieu le 28 novembre 2024.

Vous pouvez également consulter la brochure des orateurs ou visionner les enregistrements vidéo de la réunion de consensus.

L'organisation de **réunions de consensus** fait partie des missions du *Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments* de l'INAMI. **L'objectif** est d'évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un secteur déterminé et de formuler des recommandations à l'intention des professionnels de la santé. **Les analyses de la littérature pour les réunions de consensus sont réalisées par le CBIP. Les résultats de ces analyses sont présentés lors de la réunion de consensus par des collaborateurs du CBIP.**

Pour chaque réunion de consensus, un **rapport du jury** est publié à une date ultérieure. Le rapport du jury contient les réponses du jury aux questions de recherche autour du sujet. Les réponses sont basées sur l'analyse de la littérature complétée par les contributions des experts. Dès que les rapports du jury sont disponibles, nous vous en informons via notre bulletin hebdomadaire, les *Weekly Folia*.

Auditorium

Nouvel e-learning: IPP au long cours, une bonne idée ?

Vous êtes médecin et vous venez de recevoir un feedback de l'INAMI concernant les nouveaux indicateurs IPP, et vous vous demandez quels patients pourraient arrêter leur IPP et comment le faire en toute sécurité ? Ou vous êtes pharmacien et vous accompagnez les patients consommateurs chroniques d'IPP ? Alors vous avez probablement déjà remarqué qu'aider un patient à arrêter un médicament, c'est parfois un sacré défi.
Notre nouvelle version de l'e-learning « IPP au long cours, une bonne idée ? » peut vous aider dans cette démarche !

- Cet e-learning répond aux questions suivantes, en les illustrant avec une étude de cas :
- Quels sont les inconvénients des IPP au long cours et quels avantages y a-t-il à les arrêter ?
- Arrêter un IPP : quelles sont les difficultés rencontrées et comment les gérer ?
- Que faire si votre patient ne parvient pas à arrêter son IPP ?

Découvrez le rôle que peuvent jouer le médecin généraliste et le pharmacien, et comment faciliter l'arrêt progressif d'un IPP grâce à une bonne collaboration. Nous vous proposons également un outil pratique et une fiche patients que vous pourrez appliquer directement dans votre pratique.

Lancez-vous et guidez vos patients en toute confiance !

Durée totale : 30 minutes
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

Nouveautés médicaments mars 2025

Nouveautés en première ligne
- sémaglutide (Wegovy®) : traitement de l'obésité et du surpoids

Nouveautés en médecine spécialisée
- éfanésoctocog alfa (Altuvoct®▼) : traitement des hémorragies
- ublituximab (Briumvi®▼): traitement de la sclérose en plaques

Nouvelles formes
- tadalafil (Adcirca®) : hypertension artérielle pulmonaire

Nouveaux dosages
- tirzépatide (Mounjaro®) : traitement du diabète de type 2 et contrôle du poids

Arrêts de commercialisation
- calcium acétate + magnésium carbonate (Renepho®)
- nicotine solution pour inhalation par vapeur (Nicorette Inhaler®)
- piracétam poudre (Piracetam EG®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/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 28 février 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'avril.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 21 mars 2025.

Nouveautés en première ligne

sémaglutide en distribution parallèle (Wegovy®)

Le **sémaglutide** (**Wegovy®**, chapitre 20.2.2., voie sous-cutanée, administration hebdomadaire), analogue du GLP-1, est disponible uniquement en distribution parallèle (voir Intro 2.11.9.) (situation au 28/02/2025). [Mise à jour 01/07/2025 : le Wegovy® est désormais commercialisé en Belgique]. Il a pour indication **le traitement de l'obésité et du surpoids** (en présence d'au moins un facteur de comorbidité) (synthèse du RCP).[1]
Ses effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des maux de tête, de la fatigue, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ainsi que de la diarrhée ou de la constipation.

Commentaire du CBIP
Le sémaglutide a montré des effets positifs sur la perte de poids et sur le risque cardiovasculaire chez les patients avec obésité (diabétiques ou non) ayant des antécédents cardiovasculaires. Cependant, son efficacité en prévention cardiovasculaire primaire ainsi que la durée optimale de traitement restent encore à déterminer. Sa sécurité d'emploi à large échelle reste également à préciser. En effet, des effets indésirables gastro-intestinaux sévères (comme des cholécystites et pancréatites) ont été décrits avec les analogues du GLP-1. Le PRAC (Comité de Pharmacovigilance de l'EMA) évalue également le risque d'idées suicidaires et d'automutilation suite à la prise d'un analogue du GLP-1. Pour plus d'informations, voir dans les Folia d'avril 2023 et dans les Folia de janvier 2024.

Coût : 226,52€ pour 1 stylo prérempli de 4 doses, non remboursé au 1er mars 2025.

Nouveautés en médecine spécialisée

éfanésoctocog alfa (Altuvoct®▼)

L'**éfanésoctocog alfa** (**Altuvoct®▼**, chapitre 2.2.1., voie intraveineuse) a pour indication le **traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A** (synthèse du RCP).[1]
L'éfanésoctocog alfa est un analogue biosynthétique du facteur VIII qui est déficitaire chez les personnes atteintes d'hémophilie A.
Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées et des douleurs articulaires.
L'efficacité et la sécurité de l'Altuvoct® sont encore en cours d'évaluation dans une étude d'extension à long terme.[1]

Coût : Entre 314€ et 3766€ en fonction du dosage, remboursé en catégorie (voir conditions et remboursement).

ublituximab (Briumvi®▼)

L'**ublituximab** (**Briumvi®▼**, chapitre 12.3.2.4.2., voie intraveineuse sous surveillance médicale) est un anticorps monoclonal anti-CD20 ayant pour indication le **traitement des adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente** (synthèse du RCP).[1]
L'administration du Briumvi® entraine un risque de neutropénie, d'infections et de **réactions associées à la perfusion (RAP) graves**.

Grossesse :

- Une contraception fiable est nécessaire, selon le RCP, pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière perfusion.
- Pendant la grossesse, l'ublituximab doit être évité, sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Précautions particulières : la vaccination par les vaccins vivants ou vivants atténués durant le traitement n'a pas été étudiée. Il est conseillé d'effectuer les vaccinations par vaccins vivants et vivants atténués au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement par ublituximab et au moins 2 semaines avant pour les vaccinations par vaccins inactivés.
Posologie : 1ère perfusion de 150 mg suivie d'une deuxième perfusion de 450 mg 2 semaines plus tard. Les perfusions suivantes sont administrées toutes les 24 semaines.
Coût : 2918€, remboursé en catégorie au 1er mars 2025, voir conditions et remboursement.

Nouvelles formes

tadalafil (Adcirca®)

La tadalafil (Adcirca®) est désormais disponible sous forme de suspension buvable. Il a pour indication, comme les comprimés de la même spécialité, le traitement de **l'hypertension pulmonaire chez les adultes et chez les enfants de 2 ans et plus** (synthèse du RCP).[1]

Nouveaux dosages

tirzépatide (Mounjaro®)

Depuis novembre 2024, le tirzépatide (Mounjaro®) est disponible aux dosages de 2,5 mg et de 5 mg. Deux nouveaux dosages à 7,5 mg et 10 mg sont désormais commercialisés. Les dosages à 12,5 mg et 15 mg ne sont, quant à eux, pas encore commercialisés (situation au 28/02/2025). Le tirzépatide a pour indications le **diabète de type 2** et le **contrôle du poids** chez l'adulte atteint d'obésité ou de surpoids avec comorbidités (voir Nouveautés médicaments novembre 2024).
Pour plus de détails au sujet du profil d'innocuité du tirzépatide, des études dans le diabète de type 2 et dans la perte de poids chez les personnes avec excès pondéral ou obésité (avec ou sans diabète), voir les articles Folia septembre 2023 et Folia novembre

2024.

Posologie : injection sous-cutanée (cuisse, abdomen ou haut du bras)

- dose initiale : 2,5 mg/semaine
- augmenter par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à une dose d'entretien entre 5 et 15 mg/semaine

Coût : 321,84€ pour un conditionnement de 4 doses, non remboursé au 1er mars 2025.

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.

calcium acétate + magnésium carbonate (Renepho®)

L'association d'acétate de calcium + carbonate de magnésium (Renepho®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement de l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les adultes sous dialyse (synthèse du RCP).[1] Il n'existe pas d'autres associations d'acétate de calcium + carbonate de magnésium, mais des alternatives sont possibles dans le traitement de cette pathologie, voir 20.1.3.3. Chélateurs du phosphate.

nicotine solution pour inhalation par vapeur (Nicorette Inhaler®)

La spécialité à base de nicotine en solution pour inhalation par vapeur (Nicorette Inhaler®) n'est plus commercialisée. La nicotine est indiquée dans le traitement de la dépendance à la nicotine afin d'obtenir une diminution ou une cessation tabagique (synthèse du RCP).[1]
Il s'agissait de la seule spécialité sous forme d'inhalation.
Des alternatives sont disponibles, sous forme de gommes à mâcher, comprimés à sucer, dispositifs transdermiques ou sprays buccaux, voir 10.5.2.1. Substitution nicotinique.

piracétam poudre (Piracetam EG®)

Le piracétam en poudre pour solution buvable (Piracetam EG®) n'est plus commercialisé. Le piracétam a pour indication les symptômes d'origine cérébrovasculaires. Son efficacité dans cette indication est peu étayée. Il n'existe plus de spécialités sous forme de poudre. Cette forme pouvait faciliter l'administration du piracétam chez les personnes ayant des troubles de la déglutition, comme certaines personnes âgées par exemple. Le piracétam reste commercialisé sous forme de comprimés, voir 1.10. Troubles vasculaires artériels.

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

tadalafil

1. Adcirca®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 21 février 2025

calcium acétate + magnésium carbonate

1. Renepho®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 14 février 2025

nicotine solution pour inhalation par vapeur

1. Nicorette Inhaler®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 14 février 2025

sémaglutide

1. Wegovy®-Résumé des caractéristiques du Produit, consulté le 28 février 2025

efanésoctocog alpha

1. Altuvoct®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 25 février 2025

ublituximab

1. Briumvi®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 21 février 2025

Pharmacovigilance

Fézolinétant : traiter les bouffées de chaleur au prix d'atteintes hépatiques rares mais graves ?

Des atteintes hépatiques graves sont possibles avec le fézolinétant (Veoza®▼), utilisé pour les symptômes vasomoteurs de la ménopause. L'*Agence européenne des médicaments* (EMA) a émis des recommandations pour limiter ce risque.
- Contrôler la fonction hépatique avant le début du traitement chez toutes les utilisatrices.
- Arrêter le traitement en cas de dépassement de certaines limites pour les enzymes hépatiques et la bilirubine (voir plus bas), ou en cas de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.
- Informer les utilisatrices de la nécessité de consulter en cas de signes ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.

Le fézolinétant (Veoza®▼, chapitre 6.3.6) est un médicament non hormonal ayant pour indication selon le RCP les symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause. Lors de sa commercialisation en juin 2024, nous avions signalé des élévations fréquentes des enzymes hépatiques parmi les effets indésirables. Le RCP recommandait de surveiller la fonction hépatique chez les personnes ayant une maladie hépatique.
De nouvelles données confirment ce risque et la nécessité d'informer les professionnels de santé et les utilisatrices de précautions plus strictes à respecter.

Signaux post-commercialisation d'atteintes hépatiques graves

La FDA (*Food and Drug Administration* américaine) et l'EMA (*European Medicines Agency*) ont analysé les données d'études disponibles ainsi que des rapports de cas post-commercialisation faisant état d'atteintes hépatiques rares mais graves:

- Elévations des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale, LSN), de la bilirubine et des phosphatases alcalines.
- Dans certains cas, symptômes évocateurs d'atteinte hépatique associés tels que fatigue, prurit, ictère, urines foncées, perte d'appétit et douleur abdominale.

Les élévations des tests hépatiques et/ou les symptômes étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
L'effet indésirable « atteinte hépatique induite par les médicaments (DILI : *drug-induced liver injury*) a été ajouté dans le RCP avec la mention « fréquence inconnue ».[1-5]

Recommandations pour limiter le risque

Sur décision de l'EMA et de l'AFMPS (*Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé*), la firme a transmis une DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) aux professionnels de santé comportant les **recommandations** suivantes **applicables à toutes les utilisatrices** afin de limiter ce risque:

- Ne pas initier le traitement si les enzymes hépatiques ou la bilirubine sont ≥ 2 fois supérieures à la limite supérieure de la normale (LSN).
- Faire des tests hépatiques chaque mois pendant les 3 premiers mois de traitement, et ensuite en fonction du jugement clinique.
- Effectuer des tests hépatiques en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique tels que fatigue, prurit, ictère, urines foncées, selles claires, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleur abdominale.
- Arrêter le traitement en cas de
  - Transaminases ≥ 3 fois la LSN avec : bilirubine totale > 2 fois la LSN ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique;
  - Transaminases > 5 fois la LSN.
- Surveiller les tests hépatiques jusqu'au retour à la normale.
- Informer les femmes de la nécessité de consulter en cas de signes ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.

Commentaire du CBIP

- Ces nouveaux signaux d'atteintes hépatiques, qui peuvent être graves et dont la fréquence et la réversibilité ne sont pas connues, doivent être pris en considération dans la balance bénéfice-risque du fézolinétant, qui est un traitement uniquement symptomatique.
- A l'heure actuelle, l'efficacité du fézolinétant n'a pas été comparée à celle des traitements hormonaux. On ne sait pas s'il

constitue une alternative plus sûre en cas de contre-indication aux traitements hormonaux.

- Les bouffées de chaleur peuvent affecter la qualité de vie de certaines femmes. Un traitement médicamenteux est parfois nécessaire, mais les femmes doivent être correctement informées des risques encourus.
  - Pour plus d'informations concernant l'efficacité et l'innocuité du fézolinétant, voir Nouveautés médicaments juin 2024 et Folia juin 2024 « Le fézolinétant, une alternative à l'hormonothérapie pendant la ménopause ? ».
  - Pour plus d'information sur le traitement hormonal de la ménopause, voir Folia janvier 2025 : « Traitement hormonal de la (péri)ménopause : le point sur les avantages et les inconvénients ».
- Le CBIP rappelle l'importance, en particulier pour les nouveaux médicaments, de notifier les effets indésirables suspectés.

Sources

1 https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due

2 https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024

3 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/nieuws/veoza-fezolinetant-kan-leverproblemen-geven

4 Med Lett Drugs Ther. 2024 Oct 14;66(1713):168 (doi:10.58347/tml.2024.1713e)

5 FDA Issues Warning About Rare But Serious Liver Injury With The Use Of Fezolinetant (Veozah) For Hot Flashes Due To Menopause. Worts Pills, Best Pills. September 16, 2024

Colophon

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

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

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.