FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2025

ACTUALITÉS

INAMI top 25 : les plus grandes dépenses pour des médicaments dans le secteur ambulatoire en 2023

Le coût total pour le top 25 augmente d'année en année. En 2023, trois AOD figurent dans le top 5. Le classement accueille quelques nouveaux venus, dont la dapagliflozine et l'association fixe rosuvastatine + ézétimibe. De plus en plus de médicaments repris dans le top 25 sont prescrits à plus de 50 % par un spécialiste.

Cannabidiol dans les préparations magistrales: quel changement pour le pharmacien ?

Depuis janvier 2025, les pharmaciens doivent se référer à la monographie de la Pharmacopée Européenne pour les préparations à base de cannabidiol : elle définit désormais la quantité maximale de tétrahydrocannabinol (THC) que la matière première utilisée peut contenir. Nous le détaillons dans cet article.

LU POUR VOUS

Risque de bradycardie sévère avec les antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire

Un malaise inexpliqué chez un patient atteint de fibrillation auriculaire ? Cela pourrait être un effet indésirable de son traitement antiarythmique, comme nous le rappellent les résultats de cette étude récente.

Doses élevées de corticostéroïdes inhalés : pas sans risques ?

Une étude conclut à une augmentation dose-dépendante du risque d'accidents cardiovasculaires, d'arythmie, d'embolie pulmonaire et de pneumonie chez les patients adultes asthmatiques qui se voient prescrire pour la première fois des corticostéroïdes inhalés à doses (moyennes ou) élevées. Que signifient ces résultats ?

Appendicectomie vs antibiotiques en cas d'appendicite aiguë chez l'enfant

Une récente étude randomisée menée auprès d'enfants souffrant d'une appendicite aiguë non compliquée révèle que, parmi les enfants traités par antibiotiques, un sur trois a quand même dû subir une appendicectomie dans l'année.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: Revue de la médication, lancez-vous !

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- finastéride (Fynzur®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- crovalimab (Piasky®▼)

Nouveaux dosages

- binimétinib (Mektovi®)

Nouvelles indications

- iptacopan (Fabhalta®▼)
- ténectéplase (Metalyse®)
- upadacitinib (Rinvoq®)
- ustékinumab (Stelara®)
- vaccin contre le chikungunya (Ixchiq®▼)
- vaccin contre le virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼)

Remboursements

- raloxifène (Evista®)
- phénéticilline (Broxil®)

Arrêts de commercialisation

- paracétamol + codéine + caféine (Nevrine Codeine®)
- Papaver somniferum (Dropizole®)
- topotécan (Hycamtin®)

PHARMACOVIGILANCE

Gabapentine et prégabaline : risque de fractures de la hanche

Selon une étude récente la prégabaline et la gabapentine pourraient légèrement augmenter le risque de fractures de la hanche, surtout chez les personnes âgées avec fragilité et en cas d'atteinte rénale chronique. Que nous montre cette étude ?

Actualités

INAMI top 25 : les plus grandes dépenses pour des médicaments dans le secteur ambulatoire en 2023

Le coût total pour le top 25 augmente d'année en année. En 2023, trois AOD figurent dans le top 5. Le classement accueille quelques nouveaux venus, dont la dapagliflozine et l'association fixe rosuvastatine + ézétimibe. De plus en plus de médicaments repris dans le top 25 sont prescrits à plus de 50 % par un spécialiste.

Chaque année, l'INAMI publie le **top 25 des principes actifs dans les dépenses de l'INAMI** pour les **médicaments remboursés délivrés par les officines publiques**. Son dernier top 25 concerne l'année **2023**.[1]

- Total des dépenses de l'INAMI pour ce top 25 : environ 1 142 400 000 euros. Ce coût total augmente d'année en année (par ex., hausse de 11 % par rapport à 2022 (coût total à l'époque : 1 030 000 000 euros) et de 19 % par rapport à 2021 (coût total à l'époque : 959 000 0000 euros).
- Le top 25 représente 35 % des dépenses de l'INAMI pour les médicaments remboursés délivrés par les officines publiques, et environ 18 % du volume des traitements (en DDD).
- Outre ce top 25, 697 autres principes actifs sont également remboursés dans le secteur ambulatoire.

Commentaires du CBIP sur le top 25

- Le top 25 ne permet pas de nous prononcer sur les indications pour lesquelles les médicaments ont été prescrits. Il donne cependant une idée des pratiques de prescription des médecins. Une prescription rationnelle signifie qu'un traitement est choisi sur la base d'arguments étayés scientifiquement en matière d'efficacité et d'innocuité, mais en tenant aussi compte du coût. Le premier facteur pris en compte est bien évidemment le bénéfice en termes de santé (en balance avec les risques) pour le patient, mais le coût qu'il représente pour le patient et pour la communauté est aussi un élément important. Le top 25 révèle un coût croissant dans les dépenses de l'INAMI pour des médicaments (parfois très onéreux) dans le secteur ambulatoire (hors médicaments délivrés en pharmacie hospitalière pour usage ambulatoire).
- **L'apixaban conserve sa 1re place.** Avec l'**édoxaban** qui pointe à la 4e place et le **rivaroxaban**, à la 5e, ce sont pas moins de trois AOD qui figurent au sommet du top 25 de 2023. Les 3 AOD repris dans le top 25 représentent un remboursement cumulé d'environ 243 millions d'euros, et ce pour environ 344 300 patients (en 2023, soit une augmentation de 20 millions d'euros et d'environ 23 000 utilisateurs par rapport au top 25 de 2022). Selon les calculs de l'INAMI, les AOD sont utilisés dans la majorité des traitements anticoagulants (77 % en 2023, calculé sur la base du nombre de DDD) [à titre de comparaison : les héparines sont utilisées dans 17 % des traitements et les antagonistes de la vitamine K, dans 6 % des traitements].
  À noter : l'année 2024 a marqué la mise à disposition des premiers génériques d'AOD (rivaroxaban, dabigatran ; situation au 20/02/2025), ce qui peut avoir une influence sur les futures dépenses pour les AOD. Pour le positionnement des AOD, cf. Répertoire 2.1.2.
- **Nouvelles entrées dans le top 25 :**
  - **La dapagliflozine (15e place).** Avec l'empagliflozine, qui a fait son apparition en 25e position en 2022 et a grimpé à la 10e place en 2023, le top 25 compte deux gliflozines. Selon les RCP, les deux gliflozines sont indiquées dans le diabète de type 2, de même que dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique et la maladie rénale chronique, indépendamment de la présence d'un diabète. Les extensions d'indication (et de remboursement) à l'insuffisance cardiaque chronique et à l'insuffisance rénale chronique, qui datent de 2022 et 2023, ont vraisemblablement contribué à la progression de ces médicaments dans le top 25. Pour le Positionnement et les liens vers les articles de Folia, cf. Répertoire 5.1.8.
  - **Le mépolizumab (20e place).** Le mépolizumab a été le premier inhibiteur de l'IL-5 commercialisé pour le traitement de l'asthme éosinophilique sévère ne répondant pas au traitement d'entretien classique à forte dose. Pour le Positionnement, cf. Répertoire 12.3.2.2.3., Folia d'août 2022 (évaluation 5 ans après commercialisation) et Folia de septembre 2020 (traitement d'entretien de l'asthme).
  - **L'association fixe lamivudine + dolutégravir (21e place)**, utilisée en cas d'infection à HIV.
  - **L'association fixe rosuvastatine + ézétimibe (23e place).** Selon le RCP, cette association est indiquée pour le traitement de l'hypercholestérolémie chez les patients à haut risque cardio-vasculaire et pour la prévention secondaire des évènements cardio-vasculaires (cf. Répertoire 1.12.9. pour les détails). En ce qui concerne l'ajout d'ézétimibe à la rosuvastatine, on ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité) ni sur la sécurité d'emploi.
- **Sont sortis du top 25** : les vaccins antigrippaux, l'oméprazole, l'omalizumab et l'association formotérol + béclométasone.
- **Huit des 25** médicaments du top 25 sont des antidiabétiques (dulaglutide, sémaglutide, empagliflozine, dapagliflozine, metformine, insuline glargine) ou des hypolipidémiants (atorvastatine et rosuvastatine + ézétimibe).
- **Le top 25 présente un certain nombre de médicaments onéreux qui sont utilisés par un nombre limité de patients.** Ces

médicaments sont principalement ou exclusivement prescrits par des spécialistes. Il s'agit des **inhibiteurs du TNF** adalimumab (2e place), étanercept, guselkumab et golimumab, des **antagonistes de l'interleukine** sécukinumab et ustékinumab, de l'anticorps monoclonal **émicizumab** utilisé dans l'hémophilie (3e place), de deux **associations d'inhibiteurs du VIH** (dont l'association fixe lamivudine + dolutégravir, cf. supra) et du **mépolizumab** (cf. supra). En 2023, 11 principes actifs figurant dans le top 25 ont été prescrits à plus de 50 % par un spécialiste (% du nombre de DDD), à savoir les médicaments « onéreux » susmentionnés et l'insuline glargine. Le nombre de principes actifs repris dans le top 25 qui sont prescrits à plus de 50 % par un spécialiste ne cesse d'augmenter : ils n'étaient que 4 en 2007 et il n'y en avait qu'un seul et unique en 1997.

- **Le top 25 compte aussi un certain nombre de médicaments moins onéreux qui sont utilisés par un nombre beaucoup plus important de patients.** Ces médicaments sont principalement prescrits par les généralistes. On y retrouve quelques médicaments déjà présents dans les précédents tops 25, comme l'**atorvastatine**, la **metformine** et le **pantoprazole**.
  - Le pantoprazole (6e place) a connu plus de 1,7 million d'utilisateurs en 2023. Pour le Positionnement des IPP, cf. Répertoire 3.1. Les IPP sont utilisés à grande échelle et de plus en plus fréquemment, souvent à long terme sans qu'ils restent nécessaires. L'INAMI a dès lors démarré une **évaluation** de la prescription d'IPP parmi les médecins généralistes : cf. Folia de janvier 2025 et site web de l'INAMI : cliquez ici et ici.
- Le **sémaglutide reste en 8e position** (environ 60 millions d'euros remboursés pour environ 59 000 patients [à titre de comparaison : 24 millions d'euros pour 28 000 patients en 2021 et 41 millions d'euros pour 45 000 utilisateurs en 2022). Selon le RCP, les spécialités à base de sémaglutide sont indiquées uniquement dans le diabète de type 2. Les résultats d'études favorables pour le sémaglutide injectable en cas d'obésité ont conduit à un usage off-label de la spécialité Ozempic® [cf. Folia d'avril 2023]. La disponibilité de cette spécialité est limitée depuis un long moment, et il a été réclamé de réserver la spécialité aux patients atteints de diabète de type 2.
- Le **dénosumab** fait partie du top 25 depuis plusieurs années. Le dénosumab est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose et de certains cancers (par ex. tumeurs malignes avancées avec atteinte osseuse). Dans la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose postménopausique, le dénosumab peut être une option en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates par voie orale : cf. Répertoire 9.5. Les effets indésirables, parfois graves, doivent être pris en compte [cf. Folia de juin 2024 et Répertoire 9.5.5.1.].

Sources spécifiques

1 INAMI. Infospot. Le TOP 25 des principes actifs pour les dépenses de l'assurance soins de santé en 2023. Novembre 2024. Voir le site de l'INAMI. Voir aussi la version PDF.

Actualités

Cannabidiol dans les préparations magistrales: quel changement pour le pharmacien ?

Context

L'utilisation du cannabis à usage médical, entre autres, dans le traitement des douleurs et de la spasticité est toujours controversée : voir notre article Folia de décembre 2019 sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes et voir 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur et 10.8. Médicaments de la spasticité musculaire.
Les substances actives présentes dans la plante de cannabis sont les cannabinoïdes dont les 2 principaux sont : le **cannabidiol (CBD)** et le **delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ9-THC)**. Le CBD présenterait des propriétés analgésiques et tranquillisantes alors que le Δ9-THC est responsable des propriétés psychoactives et du phénomène de dépendance connus du cannabis.
Le CBD étant extrait à partir de la plante de cannabis, les matières premières peuvent contenir une petite quantité de THC. En Belgique, les pharmaciens sont autorisés à effectuer des préparations magistrales à base de CBD pour autant que la matière première respecte les exigences en vigueur.
Depuis janvier 2025, les recommandations concernant la teneur maximale en THC dans les préparations magistrales ont changé. Cet article est donc un complément à ce que nous avons écrit dans les Folia de décembre 2019.

Quel changement pour la préparation magistrale à base de cannabidiol (CBD) ?

- **Depuis janvier 2025, les pharmaciens doivent se baser sur les normes mentionnées dans la monographie de la Pharmacopée Européenne* lors de la réalisation d'une préparation magistrale à base de cannabidiol.** Cette monographie définit **la quantité maximale de tétrahydrocannabidiol que la matière première utilisée peut contenir : au maximum 0,1% de Δ9-THC**.[1]
  [* La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence en matière de qualité des médicaments définissant notamment des critères de pureté des matières premières].
- Depuis le 1er juillet 2024, **la monographie (07/2024 : 3151) pour le cannabidiol** a été intégrée dans la Pharmacopée Européenne. La circulaire 648 de l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé) qui fournissait des recommandations concernant la teneur maximale acceptée de Δ9-THC dans la préparation (1µg de THC par kilogramme de poids corporel par jour) a dès lors été supprimée en janvier 2025 et ses recommandations ne sont plus applicables.[2]

Pour rappel, lors de la réalisation d'une préparation officinale ou magistrale, le pharmacien doit être attentif à la matière première qu'il utilise :

- Les matières premières disposant d'un **numéro d'autorisation** peuvent être utilisées pour les **préparations officinales et magistrales**.
- Les matières premières disposant d'un **certificat d'analyse signé par un laboratoire agréé** par le Ministre de la Santé publique (voir sur le site de l'AFMPS) peuvent être utilisées uniquement pour les **préparations magistrales**.[3]

Il existe plusieurs références de matière première de CBD avec numéro d'autorisation ou certificat d'analyse.

Sources

1 Pharmacopée Européenne. Monographie 11.5. 07/2024 :3151. Cannabidiol. Consultée le 1er avril 2025.

2 AFMPS. Communication aux pharmaciens : annulation de la circulaire 648 relative à la substance cannabidiol dans les préparations magistrales. Communiqué du 16/01/2025.

3 AFMPS. Matières premières. Site web de l'AFMPS (consulté le 7 avril 2025).

Lu pour vous

Risque de bradycardie sévère avec les antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire

Message clé

- Les **antiarythmiques** sont des médicaments à **marge thérapeutique étroite**. Ils font l'objet de **nombreuses interactions** et peuvent être sources d'**effets indésirables graves**.
- Cette étude a montré que :
  - Les antiarythmiques utilisés dans la fibrillation auriculaire (FA) peuvent être associés à des **bradycardies sévères**. Celles-ci peuvent être sources de **syncopes** ou encore, nécessiter l'**implantation d'un pacemaker**.
  - Cette association était **d'autant plus** importante **avec** le **sotalol** ou la dronédarone (non disponible en Belgique) et, dans une moindre mesure, avec l'**amiodarone** qu'avec les antiarythmiques de la classe Ic.
- En pratique, tout patient traité par un antiarythmique devrait être **informé** sur les symptômes évocateurs d'une bradycardie sévère (par ex. fatigue inhabituelle, malaise, perte de connaissance…). Un **contrôle régulier** de la fréquence cardiaque devrait être également réalisé chez ces patients.

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une **étude de cohorte rétrospective**, basée sur les données du système d'assurance-maladie sud-coréen[1].
- Cette étude s'est intéressée à l'association entre la **prescription d'antiarythmiques** dans le cadre d'une approche « rhythm control » pour **FA de novo** et le **risque de syncope ou d'implantation de pacemaker**. Les données de 674 303 patients chez qui une FA de novo avait été diagnostiquée entre 2013 et 2019 ont été analysées.
- Les **antiarythmiques utilisés** dans cette étude étaient les suivants : flécaïnide, propafénone, pilsicaïnide (non disponible en Belgique), amiodarone, dronédarone (non disponible en Belgique) et sotalol.
- Les **critères d'exclusion** étaient : un âge < 18 ans, un antécédent de syncope ou d'implantation permanente de pacemaker, un antécédent de tachycardie ou fibrillation ventriculaires, une prescription antérieure d'antiarythmiques.
- Afin de renforcer la validité des résultats de l'étude, **deux types d'analyses** ont été menées :
  - Premièrement, le risque de survenue de syncope ou d'implantation de pacemaker a été comparé entre les patients placés sous antiarythmiques dans l'année ayant suivi le diagnostic de leur fibrillation auriculaire (n = 142 141) et les patients n'ayant pas eu recours à ces médications (n = 532 162).
  - Deuxièmement, un appariement par score de propension (« propensity score matching ») a ensuite été constitué afin de former deux groupes aux caractéristiques les plus similaires possibles (âge, sexe, diabète, hypertension, tabagisme, consommation éthylique…) ; tous deux rassemblaient 142 140 patients.
- La durée de suivi était de 1 an à partir du diagnostic de FA pour les non-utilisateurs d'antiarythmiques et de 1 an à partir de la prescription d'antiarythmiques pour les patients sous ces médications. Les antiarythmiques ont été prescrits dans l'année suivant le diagnostic de FA.

Résultats en bref

- La majorité des patients inclus (61,1%) avaient ≥ 65 ans (âge moyen de 67,1 ans), 53,2% étaient des hommes, 18,4% étaient diabétiques, 41,8% étaient hypertendus et le BMI moyen était de 24,4 kg/m^2. Seuls 4% souffraient d'une insuffisance cardiaque, 3,4% d'une insuffisance rénale chronique et 2,9% d'une dysthyroïdie. Un antécédent d'infarctus du myocarde était retrouvé chez 1,6% des patients.
- Dans la première analyse, après ajustement des covariables (âge, sexe, hypertension, diabète, dyslipidémie, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et dysthyroïdie), le **risque chez les patients sous antiarythmiques** par rapport aux patients sans antiarythmiques était:
  - **3,5 fois plus important** (HR 3,495 avec IC95% 3,291 à 3,713, p<0,001) pour la survenue de **syncope ou la nécessité d'implantation de pacemaker**.
  - **5,3 fois plus important** (HR 5,263 avec IC95% 4,858 à 5,702, p<0,001) pour la nécessité d'**implantation de pacemaker**.
  - **2,1 fois plus important** (HR 2,142 avec IC95% 1,951 à 2,352, p<0,001) pour la survenue de **syncope**.
- L'appariement par score de propension, réalisé dans la seconde analyse, montrait des résultats similaires. En outre, l'incidence d'implantation de pacemaker ou de survenue de syncope était de 4,5/1 000 personnes-années dans le groupe sans antiarythmiques contre 16,3/1 000 personnes-années dans le groupe sous antiarythmiques.
- Par rapport aux autres antiarythmiques, les **antiarythmiques de la classe Ic** (flécaïnide, propafénone, pilsicaïnide) apparaissaient **moins à risque** pour le critère d'évaluation étudié. En effet, par rapport aux antiarythmiques de la classe Ic, on retrouvait un risque plus important de syncope ou d'implantation de pacemaker avec l'amiodarone (HR 1,75 avec IC 95% 1,52 à 2,00, p<0,001)

et la dronédarone ou le sotalol (HR 2,57 avec IC95% 2,20 à 2,95).
- Après appariement par score de propension, une analyse de sous-groupes a révélé un **risque significativement plus important** de syncope ou d'implantation de pacemaker chez les patients de sexe **féminin**.

Forces et limites de l'étude

- Il s'agit d'une **étude observationnelle**. Ce design d'étude est plus à risque de **biais** (par ex. erreur ou absence d'encodage dans les dossiers des patients analysés) et de **facteurs de confusion** pouvant influencer les résultats. En outre, certaines données étaient manquantes dans l'étude, comme par exemple, la présence ou non d'autres médicaments bradycardisants dans les traitements des patients.
- Toutefois, la **grande taille de la cohorte** analysée a permis d'étudier des évènements indésirables dont la fréquence de survenue est pourtant rare (syncope, nécessité d'implantation de pacemaker).
- De plus, en utilisant les données médicales issues du système d'assurance-maladie sud-coréen, l'étude a pu analyser des évènements qui sont survenus dans la **première et deuxième lignes de soins** et qui concernaient **l'entièreté de la population** sud-coréenne. En effet, le système d'assurance-maladie sud-coréen est obligatoire et rassemble des données telles que l'historique de prescription, les diagnostics réalisés chez les patients mais aussi des données issues d'examens (para-)cliniques provenant de campagnes de dépistage bisannuelles offertes à la population. En outre, toute implantation de pacemaker doit y être inscrite pour pouvoir être remboursée.
- D'autre part, les **deux niveaux d'analyses** ont montré des **résultats concordants**. Ceci permet de renforcer la validité des résultats de cette étude.
- Enfin, **seuls des patients asiatiques ont été inclus** dans l'étude. La généralisation des résultats à une population caucasienne doit donc se faire avec prudence.

Commentaire du CBIP

- Dans la fibrillation auriculaire, le choix entre une approche privilégiant un contrôle de la fréquence cardiaque (« rate control ») ou un retour/maintien en rythme sinusal (« rhythm control ») fait souvent l'objet de discussions bien que les patients bénéficient généralement d'un traitement combinant ces deux approches.
- Alors que l'approche « rate control » suffit généralement à soulager les symptômes relatifs à la FA, les études s'intéressant aux bénéfices des antiarythmiques (« rhythm control ») montrent des résultats discordants en termes de morbi-mortalité.
- Les antiarythmiques ont encore leur place dans les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC)[3] et du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[4]. Ceux-ci peuvent être utilisés tant pour une cardioversion (par voie intraveineuse ou per os s'il s'agit d'une stratégie « pill in the pocket ») que dans le cadre d'une prévention secondaire au long cours chez les patients revenus en rythme sinusal.
- Si les antiarythmiques peuvent être indiqués, il faut cependant rappeler que ces molécules sont des **médicaments à marge thérapeutique étroite**, faisant l'objet de **nombreuses interactions** et pouvant être sources d'**effets indésirables graves**.
- Bien que dans cette étude, le risque de bradycardie sévère était moindre avec les antiarythmiques de la classe Ic, il est nécessaire de rappeler qu'en pratique, les comorbidités du patient guident le choix de l'antiarythmique à utiliser. Les antiarythmiques de la classe Ic sont, par exemple, contre-indiqués chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique.
- En pratique, tout patient sous antiarythmique devrait être **informé des symptômes** devant l'inciter à consulter son médecin traitant car évocateurs d'une bradycardie sévère (par ex. fatigue inhabituelle, malaise, perte de connaissance…). Un **contrôle régulier de la fréquence cardiaque** devrait être également réalisé chez ces patients.

Noms des spécialités concernées :

- Flécainide : Apocard®, Flecainide, Flecateva®, Tambocor® (voir Répertoire)
- Propafénone : Rytmonorm® (voir Répertoire)
- Amiodarone : Amiodaron(e), Cordarone® (voir Répertoire)
- Sotalol : Sotalex®, Sotalol (voir Répertoire)

Sources

1 Kim YG, Lee HS, Kim H, et al. Association of Antiarrhythmic Drug Therapy With Syncope and Pacemaker Implantation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(11):1027-1038. doi:10.1016/j.jacc.2024.01.013

2 Poelman T. Appariement sur les scores de propension. Minerva 2013;12(8):103.

3 Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
4 Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 30, 2022.

Autres sources consultées :

- BMJ Best Practice. New onset atrial fibrillation. Consulté le 27/02/2025.
- BMJ Best Practice. Established atrial fibrillation. Consulté le 27/02/2025.
- Antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire : poses de pacemakers et syncopes. La Revue Prescrire 2024;493:828.

Lu pour vous

Doses élevées de corticostéroïdes inhalés : pas sans risques ?

Messages clés

- Une étude de cohorte rétrospective[1] conclut à un risque accru d'accidents cardiovasculaires majeurs, d'arythmie, d'embolie pulmonaire et de pneumonie chez les adultes asthmatiques qui se voient prescrire pour la première fois un traitement par corticostéroïdes inhalés (CSI) à une posologie supérieure à 200 µg par jour (équivalent béclométasone). Le risque absolu était très faible. Le risque n'était pas augmenté à faibles doses (jusqu'à 200 µg par jour).
- Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats. Cette étude ne change en rien le positionnement des CSI en tant que traitement de fond de l'asthme.
- L'étude souligne l'importance de viser la dose minimale efficace, conformément aux guidelines actuels.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Les guidelines actuels insistent sur l'importance des CSI en traitement de fond de l'asthme.[2,3,4] Les CSI réduisent les symptômes, les exacerbations, les hospitalisations et les décès.
- L'usage de CSI n'est toutefois pas sans risques. Les effets indésirables les plus connus sont la candidose oropharyngée et l'enrouement, bien qu'ils puissent souvent être évités en utilisant une chambre d'expansion et en gargarisant avec de l'eau après l'inhalation. Des effets indésirables systémiques ont par ailleurs aussi été décrits, surtout lors d'un usage prolongé de doses élevées : voir Répertoire 4.1.4.Corticostéroïdes inhalés (ICS). Un risque accru de pneumonie a été décrit en cas d'utilisation dans la BPCO. Chez les patients asthmatiques, le risque est incertain.
- Cette étude a évalué les risques d'un usage de courte durée (jusqu'à 1 an) de corticostéroïdes inhalés (CSI) chez des patients atteints d'asthme. L'accent a été mis sur les accidents cardiovasculaires majeurs, les arythmies, les embolies pulmonaires et les pneumonies.

Conception de l'étude

- L'étude a utilisé les données de deux banques de données nationales du Royaume-Uni. L'analyse principale était une**étude de cohorte rétrospective**. Note : l'analyse secondaire (une étude cas-témoins sur un échantillon et une étude autocomparative) n'est pas abordée dans cet article.
- L'analyse principale est basée sur les données de 162 000 adultes asthmatiques. Les personnes à qui on avait prescrit des CSI dans l'année suivant leur inclusion dans la cohorte de l'étude (le groupe exposé) ont été comparé aux personnes à qui des CSI n'avaient été prescrits qu'à partir de la deuxième année suivant leur inclusion (le groupe témoin).
- Les personnes ayant reçu un traitement par corticostéroïdes oraux pendant l'étude ont été exclues.
- L'**usage de CSI** a été classé comme suit sur la base de la dose journalière moyenne : faible (jusqu'à 200 µg d'équivalent béclométasone par jour), moyen (201-599 µg par jour) et élevé (à partir de 600 µg par jour). Dans ce contexte, il est important de noter que les recommandations actuelles de GINA considèrent une dose de 100-200 µg d'équivalent béclométasone comme faible, une dose de 200-400 µg comme intermédiaire et une dose > 400 µg comme forte.
- Les **critères d'évaluation primaires** étaient la survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs (infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès cardiovasculaire), d'arythmies, de pneumonies avec hospitalisation et d'embolies pulmonaires. L'analyse s'est déroulée sur une période de 1 an maximum.
- Les investigateurs ne disposaient pas de données relatives à la sévérité de l'asthme, mais ils ont tenté de minimiser le**risque de confusion**, e.a. en calculant un score de propension sur la base de facteurs tels que l'âge, l'IMC, le tabagisme, les comorbitidés, l'usage de β2-mimétiques à courte durée d'action (SABA) ou à longue durée d'action (LABA)… et en excluant de l'analyse les personnes qui n'utilisaient pas de CSI dans les deux années à compter de l'inclusion.

Résultats en bref

- Aucune augmentation du risque n'a été observée à de faibles doses de CSI (jusqu'à 200 µg d'équivalent béclométasone par jour).
- Quant aux posologies supérieures à 200 µg d'équivalent béclométasone par jour, elles ont été associées à une**augmentation dose-dépendante du risque pour tous les critères d'évaluation primaires**. L'incidence absolue était faible : voir le nombre nécessaire pour nuire (NNN) ci-dessous sur une période de 12 mois ; il s'agit du nombre de patients qui doivent utiliser un CSI avant qu'un effet indésirable se produise chez l'un d'entre eux (Voir Minerva).
- À une dose quotidienne de 201-599 µg d'équivalent béclométasone, les investigateurs ont constaté les rapports de risque (HR) suivants :
  - **Pneumonie :** 2,25 (IC à 95 % de 1,77 à 2,85) ; NNN 230,

  - **Accident cardiovasculaire majeur :** 2,63 (IC à 95 % de 1,66 à 4,15) ; NNN 473,
  - **Arythmie :** 2,21 (IC à 95 % de 1,60 à 3,04) ; NNN 567,
  - **Embolie pulmonaire :** 2,10 (IC à 95 % de 1,37 à 3,22) ; NNN 1 221.
- Ces risques augmentaient encore à une dose supérieure ou égale à 600 µg d'équivalent béclométasone par jour :
  - **Pneumonie :** 4,09 (IC à 95 % de 2,98 à 5,60) ; NNN 93,
  - **Accident cardiovasculaire majeur :** 4,63 (IC à 95 % de 2,62 à 8,17) ; NNN 224,
  - **Arythmie :** 2,91 (IC à 95 % de 1,72 à 4,91) ; NNN 396,
  - **Embolie pulmonaire :** 3,32 (IC à 95 % de 1,69 à 6,50) ; NNN 577.

Quelques commentaires

- L'asthme est une maladie chronique fréquente, associée à une morbi-mortalité importante ainsi qu'à une qualité de vie altérée. Les CSI réduisent les symptômes, les exacerbations, les hospitalisations et les décès et ils constituent la base du traitement de fond.
- Une faible dose (< 200 µg d'équivalent béclométasone par jour) n'induit pas de risque accru de complications graves. Chez bon nombre de patients, une faible dose de CSI suffit pour le traitement de fond et une dose plus élevée ne produit pas de bénéfice en termes de santé.
- Cette étude portant sur des adultes asthmatiques conclut que les doses supérieures à 200 µg d'équivalent béclométasone par jour sont associées à une augmentation dose-dépendante du risque d'accidents cardiovasculaires majeurs, d'arythmies, de pneumonies avec hospitalisation et d'embolies pulmonaires dans l'année qui suit l'instauration de CSI. Malgré tout, le risque d'exacerbation reste jusqu'à 20x plus élevé que le risque de complication grave.
- Il s'agit d'une étude observationnelle, avec les limites connues de biais et, possiblement, de confusion résiduelle.[1,5] Il est donc nécessaire de confirmer les résultats par des recherches supplémentaires.
- Cette étude ne change en rien le positionnement des CSI en tant que traitement de fond de l'asthme. L'étude montre que les CSI, bien que globalement sûrs, peuvent potentiellement donner lieu – du moins à des doses élevées – à des complications rares, mais graves. Elle souligne l'importance de trouver la dose minimale efficace, conformément aux guidelines actuels. Ces derniers recommandent d'abaisser la dose de CSI de 25 % à 50 % chez les patients asthmatiques qui présentent un bon contrôle des symptômes et des exacerbations, jusqu'à atteindre la dose minimale efficace.
- Pour tout complément d'information sur la place des CSI dans le traitement de l'asthme, nous renvoyons le lecteur au Répertoire > 4.1. Asthme et BPCO > Positionnement.
- Des informations supplémentaires concernant l'administration et la posologie des CSI sont disponibles dans leRépertoire > 4.1.4. Corticostéroïdes inhalés (CSI) > Administration et posologie.
- Face à un asthme insuffisamment contrôlé, il convient toujours de commencer par vérifier la bonne observance thérapeutique et la bonne technique d'utilisation de l'inhalateur avant d'adapter le traitement. Un entretien d'accompagnement de Bon Usage des Médicaments peut être prévu à cet effet, voir aussi Folia de septembre 2024.

Noms des spécialités concernées :

- CSI : voir Répertoire
- LABA + CSI : voir Répertoire
- LABA + LAMA + CSI : voir Répertoire

Sources

1 Bloom, C. I., Yang, F., Hubbard, R., Majeed, A., & Wedzicha, J. A. (2025). Association of dose of inhaled corticosteroids and frequency of adverse events. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *211*(1), 54-63 (doi:10.1164/rccm.202402-0368OC). Met editoriaal: Sin DD en Busse WW: What Harm Are We Doing to Our Patients with Asthma by Using High-Dose Inhaled Corticosteroids? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 211(1), 4-6 (doi: 10.1164/rccm.202407-1428ED)

2 Global Initiative for Asthma - GINA. (2024, November 14). 2024 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA. https://ginasthma.org/2024-report/

3 Astma bij volwassenen. (n.d.). NHG-Richtlijnen. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen. Consulté le 11/03/2025

4 NICE (2024, November 27). Recommendations | Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN) | Guidance | NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/chapter/Recommendations#principles-of-pharmacological-treatment. Consulté le 11/03/2025

5 Sin, D. D., & Busse, W. W. (2025). What Harm Are We Doing to Our Patients with Asthma by Using High-Dose Inhaled Corticosteroids?. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 211(1), 4-6.

Lu pour vous

Appendicectomie vs antibiotiques en cas d'appendicite aiguë chez l'enfant

Message clé

- Une récente étude randomisée, portant sur 936 enfants âgés de 5 à 16 ans et souffrant d'une appendicite aiguë non compliquée, a comparé une prise en charge non chirurgicale moyennant l'administration intraveineuse d'antibiotiques à une appendicectomie directe[1]. L'étude a révélé que 34 % des enfants traités par antibiotiques ont quand même eu besoin d'une appendicectomie dans l'année. Le groupe n'ayant pas subi d'opération a enregistré un rétablissement plus rapide et une moindre nécessité d'analgésie.
- Bien que les antibiotiques puissent éviter l'opération dans de nombreux cas, une évaluation minutieuse du « pour » et du « contre » s'impose au vu du risque réel d'intervention ultérieure. Le choix de traitement doit dès lors être fait en concertation avec les prestataires de soins, le patient et sa famille.

Introduction

- Chez l'enfant, l'appendicite est la première cause de douleurs abdominales aiguës entraînant une hospitalisation. Bien qu'elle soit actuellement le traitement de référence, l'appendicectomie est de plus en plus souvent controversée ces dernières années.[2,3] Jusqu'il y a peu, nous ne disposions pas d'études randomisées à grande échelle chez l'enfant. Une étude observationnelle de vaste envergure avait certes été menée en 2020, concluant que 67 % des enfants qui avaient reçu une antibiothérapie par voie intraveineuse avaient pu échapper à l'opération.[4]
- Les adultes ont, eux, déjà fait l'objet d'études randomisées. D'après une revue Cochrane (13 RCT), aucune opération n'a été nécessaire dans l'année suivant un traitement par antibiotiques dans environ 70 % des cas, mais le niveau de certitude des preuves est très faible.[5]

Conception de l'étude

- L'étude a été menée auprès de **936 enfants âgés de 5 à 16 ans**, issus de 11 hôpitaux au Canada, aux États-Unis, en Finlande, en Suède et à Singapour. Les enfants ont été suivis pendant une année. Il s'agissait d'une **étude ouverte randomisée de non-infériorité**, qui a inclus des enfants avec suspicion d'**appendicite non perforée** sur la base d'un diagnostic clinique, éventuellement étayé par l'imagerie.
- Les enfants ont été répartis de manière aléatoire entre un groupe recevant des antibiotiques et un groupe subissant une appendicectomie. Les antibiotiques ont été administrés à l'hôpital par voie intraveineuse, puis poursuivis à domicile par voie orale pendant 10 jours. Le choix de l'antibiotique dépendait des directives locales.
- Le **critère d'évaluation primaire** était l'**échec thérapeutique** dans l'année suivant la randomisation. Pour le **groupe antibiotiques**, cela signifiait la nécessité d'une appendicectomie ou d'une intervention liée dans l'année suivant la première consultation. Pour le **groupe appendicectomie**, l'échec thérapeutique était défini par le constat d'un appendice normal pendant l'opération ou par la nécessité d'une intervention supplémentaire. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survenue de complications et la durée d'hospitalisation.
- Il a été admis qu'une différence de 20 % d'échec thérapeutique entre les 2 groupes serait « cliniquement significative ».

Résultats en bref

- Critère d'évaluation primaire :
  - Un échec thérapeutique est survenu chez 34 % des enfants du groupe antibiotiques (153 sur 452) contre 7 % des enfants du groupe appendicectomie (28 sur 394). Cela représente une différence de 26,7 % (IC à 90 % de 22,4 à 30,9). Cette différence étant supérieure à la marge postulée de 20 %, l'antibiothérapie était dès lors « **inférieure** » à l'appendicectomie.
- Critères d'évaluation secondaires :
  - Aucune complication grave ne s'est produite dans aucun des deux groupes.
  - Un rétablissement plus rapide a été observé chez les enfants initialement traités par antibiotiques. Par rapport aux enfants ayant subi une appendicectomie, ils ont pu reprendre leurs activités normales plus rapidement (en moyenne après 1 jour, contre 4 jours), ils sont plus vite retournés à l'école (2 jours contre 3 jours) et ils ont eu moins souvent besoin d'analgésiques (0 jour contre 3 jours). En revanche, ils sont restés en moyenne 0,25 jour de plus à l'hôpital.

Conclusion et commentaires

- L'étude discutée dans cet article, qui couvre une période d'une année, indique qu'une prise en charge non chirurgicale,

moyennant l'administration intraveineuse d'antibiotiques, d'une appendicite aiguë non compliquée chez l'enfant peut éviter l'opération dans 66 % des cas tout en accélérant le rétablissement des jeunes patients. Un enfant sur trois devra malgré tout subir une intervention.
L'antibiothérapie a été jugée **inférieure** à l'appendicectomie en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire. D'après l'auteur du commentaire correspondant dans The Lancet, la conclusion est que - dans les pays à revenu élevé - les antibiotiques sont inférieurs à l'appendicectomie en cas d'appendicectomie non compliquée chez l'enfant. L'auteur précise cependant que cette conclusion ne s'étend pas nécessairement aux enfants des pays à faible revenu.

- Le choix du traitement le plus approprié doit toujours être fait en concertation avec les prestataires de soins, le patient et sa famille. En cas de doute sur le diagnostic ou de peur de l'intervention, le choix peut ainsi se porter sur une antibiothérapie.
- Les principaux avantages de cette étude sont le grand nombre de patients inclus et la randomisation stratifiée selon le sexe, l'hôpital et la durée des symptômes. Une mise en aveugle est impossible dans un tel contexte.
- À l'heure actuelle, les **sources d'aide à la décision fondées sur des données probantes** ne s'accordent pas sur la prise en charge : certains privilégient l'appendicectomie (DynaMed)[2], tandis que d'autres laissent aussi place à l'antibiothérapie. D'après BMJ Best Practice, un traitement par antibiotiques intraveineux peut ainsi être démarré, en concertation avec un chirurgien pédiatrique, chez un enfant souffrant d'appendicite aiguë non compliquée.[3]

Sources

1 St Peter SD, Noel-MacDonnell JR, Hall NJ, et al. Appendicectomy versus antibiotics for acute uncomplicated appendicitis in children: an open-label, international, multicentre, randomised, non-inferiority trial. The Lancet 2025;405(10474):233-240. Met Comment in Lancet 2024,405:176-8 (doi: 10.1016/S0140-6736(25)00096-0)

2 Appendicitis in Children - DynaMed. (n.d.). https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/appendicitis-in-children. Consulté le 04/03/2025.

3 Acute appendicitis - Treatment algorithm | BMJ Best Practice. (n.d.).https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000094/treatment-algorithm. Geraadpleegd op 04/03/2025.

4 Minneci PC, Hade EM, Lawrence, AE, et al. Pediatric Surgery Consortium (2020). Association of nonoperative management using antibiotic therapy vs laparoscopic appendectomy with treatment success and disability days in children with uncomplicated appendicitis. Jama 2020;324(6):581-593.

5 Doleman, B., Fonnes, S., Lund, J. N., Boyd-Carson, H., Javanmard-Emamghissi, H., Moug, S., ... & Williams, J. P. (2024). Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024, Issue 4. Art. No.: CD015038.
DOI: 10.1002/14651858.CD015038.pub2.

Auditorium

Nouvel e-learning: Revue de la médication, lancez-vous !

Savez-vous que **33%** de la population adulte belge possède un **faible niveau de littératie en santé** (connaissance en matière de santé) ? Et que jusqu'à **30 %** des **admissions à l'hôpital** des **personnes âgées polymédiquées** seraient liées à l'utilisation inappropriée **de médicaments** ?

Et si une **revue de la médication** permettait d'éviter ces hospitalisations, et d'autres problèmes de santé ? Et d'améliorer la littératie en santé des patients ? Le service de revue de médication par le pharmacien de référence, initié en avril 2023, a pour but d'améliorer la sécurité et l'efficacité des traitements.

Notre nouvel e-learning « **Revue de la médication : lancez-vous !** » vous propose une immersion dans ce processus **du point de vue du pharmacien.** À l'aide d'un cas pratique, nous abordons les questions suivantes :

- **Pourquoi** ? Quels sont les **bénéfices** potentiels pour vos patients ?
- **Comment** ? Quelles sont les différentes **étapes** de la procédure ? Quels **outils** intégrer dans votre pratique ?
- **Par qui** ? Que peut mettre en place le **pharmacien** ? Quel est le rôle du **médecin** ?

Cet e-learning met également en avant l'importance de **replacer le patient au centre de son traitement**.

Vous êtes médecin ? Votre rôle clé ne sera pas oublié ! Cet e-learning vous permet également de mieux comprendre le processus, et de réaliser ce que le pharmacien peut (et ne peut pas) mettre en place.

Lancez-vous ! Suivez cet e-learning, et optimisons ensemble l'usage des médicaments !

Durée totale : 1 h

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 mai 2025

Nouveautés en première ligne
- finastéride (Fynzur®) : alopécie androgénique

Nouveautés en médecine spécialisée
- crovalimab (Piasky®▼) : hémoglobinurie paroxystique nocturne

Nouveaux dosages
- binimétinib (Mektovi®)

Nouvelles indications
- iptacopan (Fabhalta®▼) : glomérulopathie à dépôts de C3
- ténectéplase (Metalyse®) : accident vasculaire cérébral ischémique aigu
- upadacitinib (Rinvoq®) : artérite à cellules géantes
- ustékinumab (Stelara®) : maladie de Crohn
- vaccin contre le chikungunya (Ixchiq®▼) : prévention du chikungunya
- vaccin contre le virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼) : prévention du VRS

Remboursements
- raloxifène (Evista®)
- phénéticilline (Broxil®)

Arrêts de commercialisation
- paracétamol + codéine + caféine (Nevrine Codeine®)
- Papaver somniferum (Dropizole®)
- topotécan (Hycamtin®)

▼: 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 25 avril 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juin.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 23 mai 2025.

Nouveautés en première ligne

finastéride (Fynzur®)

Le finastéride en spray pour application cutanée **Fynzur®**, chapitre 15.13.) est désormais commercialisé. Il a pour indication le traitement topique des hommes adultes âgés de 18 à 41 ans présentant une **alopécie androgénique** légère à modérée afin d'augmenter la croissance des cheveux et prévenir toute nouvelle chute de cheveux (synthèse du RCP).[1]

Commentaire du CBIP

L'efficacité du finastéride par voie orale est limitée (voir Folia de février 2023) étant donné que son effet disparaît dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Il en va de même pour la voie cutanée.

Bien qu'elle expose à moins de risques d'effets indésirables par rapport à la voie orale, ces risques ne sont pas nuls. La FDA (*Food and Drug Administration*) a récemment mis en garde les professionnels de la santé sur les risques d'effets indésirables systémiques possibles avec la voie topique tels que troubles sexuels, idées suicidaires, troubles dépressifs et anxiété.[2]

Efficacité

- L'efficacité du finastéride pour application cutanée a été évaluée dans une étude de phase 3 randomisée et contrôlée contre double placebo.[3] Les participants étaient des adultes de sexe masculin atteints d'alopécie androgénétique. Ils ont été répartis soit dans le groupe finastéride pour application cutanée + placebo oral, soit dans le groupe placebo topique + placebo oral ou soit dans le groupe placebo topique + finastéride oral 1mg.
- L'efficacité du finastéride par voie cutanée a été évaluée à 24 semaines.
- Le critère d'évaluation principal était le nombre de cheveux recensés dans une zone devenant chauve de 1 cm^2.
- 323 participants (âge moyen de 32 ans et nombre de cheveux moyen de 201 cheveux/cm^2) ont terminé l'étude et le nombre de cheveux a pu être évalué chez seuls 250 d'entre eux.
- Le finastéride pour application cutanée a montré une efficacité statistiquement significative par rapport au placebo (changement moyen ajusté 20.2 cheveux VS 6.7 cheveux ; $p<0.001$) mais cliniquement modérée. Le nombre de cheveux recensés est similaire à celui du finastéride oral.

Innocuité

- Contre-indications : le finastéride pour application cutanée est destiné à un usage masculin. Il n'a pas été étudié sur une population féminine. Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas être mises en contact avec ce médicament.
- Effets indésirables : les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude étaient du prurit et de l'érythème touchant le cuir chevelu. Des effets indésirables systémiques sont probables : troubles sexuels, idées suicidaires, troubles dépressifs et anxiété. La FDA a alerté les professionnels de la santé à ce sujet, 32 cas ayant été rapportés entre 2019 et 2024.
- Grossesse et allaitement : le finastéride est tératogène. Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler ni être mises en contact avec ce médicament.

Posologie : 1 application 1x/jour sur les zones chauves du cuir chevelu (max 4 pulvérisations).
Coût : 51,54€ pour 1 flacon de 180 pulvérisations, non remboursé (situation au 25 avril 2025).

Nouveautés en médecine spécialisée

crovalimab (Piasky®▼)

Le **crovalimab Piasky®▼** , chapitre 12.3.2.6.1., voie intraveineuse et sous-cutanée, usage hospitalier, un inhibiteur de C5, a pour indication le **traitement en monothérapie des adultes et enfants (≥12 ans et ≥40kg) atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne** (synthèse du RCP).[1]
D'autres inhibiteurs de C5 sont disponibles pour la même indication, voir 12.3.2.6.1. Inhibiteurs de C5.
La première dose est à administrer par voie intraveineuse et les doses suivantes par voie sous-cutanée. Le patient peut s'auto-injecter le crovalimab seul ou à l'aide d'un aidant après avoir suivi une formation à la technique d'injection sous-cutanée.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections des voies aériennes supérieures, de la fièvre, des céphalées ainsi que des réactions liées à la perfusion pouvant être sévères.
Les patients passant d'un traitement avec un autre inhibiteur de C5 au crovalimab (et inversement) sont susceptibles de présenter une réaction à complexes immuns de type III. Il s'agit de réactions d'hypersensibilité pouvant se manifester par des arthralgies, des troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif, des troubles cutanés, de la fièvre, de la fatigue ainsi que des céphalées et troubles gastro-intestinaux.
Comme les autres inhibiteurs de C5, le crovalimab peut augmenter la sensibilité des patients aux infections méningococciques. Il est donc par conséquent contre-indiqué chez les patients non vaccinés contre *Neisseria Meningitidis* (à moins qu'ils reçoivent une prophylaxie par antibiotique jusqu'à 2 semaines après la vaccination contre les sérogroupes A, C, Y, W et B) ainsi que chez ceux présentant une infection active à ce germe.
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé et des patients.

Innocuité

- Contre-indications : patients non vaccinés contre *Neisseria Meningitidis*, infection active à *Neisseria Meningitidis* en cours.
- Effets indésirables les plus fréquemment rapportés : infections des voies aériennes supérieures, céphalées, fièvre et réactions liées à la perfusion.
- Grossesse et allaitement : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

(données insuffisantes).

Posologie : administration selon un schéma posologique recommandé, voir RCP.

Coût : 11 886€, remboursé en catégorie voir conditions et remboursement.

Nouveaux dosages

binimétinib (Mektovi®)

Le binimétinib (Mektovi®), un inhibiteur de la protéine kinase MEK est désormais disponible à un dosage de 45mg. Il a les mêmes indications dans son RCP que le dosage à 15 mg, à savoir :

- le traitement des patients adultes atteints de mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ;
- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.

Les conditions de remboursement sont les mêmes que pour le dosage de 15mg.
Coût : 2268€ pour une boite de 28 comprimés, remboursé en catégorie , voir conditions et remboursement.

Nouvelles indications

iptacopan (Fabhalta®▼)

L'iptacopan (Fabhalta®▼) a désormais pour indication dans son RCP le **traitement des adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3** (maladie orpheline) en association avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine ou chez les patients intolérants ou ayant une contre-indication aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine (synthèse du RCP).[1]
Il avait déjà pour indication dans son RCP le traitement des adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, voir 12.3.2.6.3. Inhibiteurs du facteur B.
Coût : 26 712€ pour 56 gélules, non remboursé dans cette indication au 1er mai 2025

ténectéplase (Metalyse®)

Un nouveau dosage de ténectéplase (Metalyse®) est désormais disponible à 5000U. A ce dosage, le ténectéplase a pour indication **l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique aigu** (synthèse du RCP).[1]
Le traitement doit être instauré au plus tard 4 heures 30 après que le patient ait été vu pour la dernière fois en bonne santé et après exclusion d'une hémorragie intracrânienne.
Coût : 903€ pour 1 flacon. Remboursé en catégorie , voir conditions et remboursement.

upadacitinib (Rinvoq®)

L'upadacitinib (Rinvoq®) a désormais pour indication le traitement de **l'artérite à cellules géantes chez les adultes** (synthèse du RCP). Au-delà de 52 semaines, la poursuite du traitement doit être évaluée selon l'avis du médecin, le choix du patient ainsi que l'activité de la maladie.[1]
L'upadacitinib a également d'autres indications dans son RCP, voir 12.3.2.5.1.1. Inhibiteurs de JAK 1/2/3.

Coût : 822,50€ à 3401,81€ en fonction du dosage, non remboursé pour cette indication (situation au 30 avril 2025).

ustékinumab (Stelara®)

L'ustékinumab (Stelara®) a désormais pour indication le traitement des **enfants ≥ 40kg atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère** lorsqu'ils présentent une réponse insuffisante ou lorsqu'ils sont intolérants à un traitement conventionnel ou à un agent biologique (synthèse du RCP).[1]
Auparavant, il n'avait pour indication que le traitement des adultes dans cette pathologie. L'ustékinumab a également d'autres

indications dans son RCP, voir 12.3.2.2.5. Inhibiteurs de l'IL-12/IL-23.

Coût : 1406,06€, non remboursé dans cette indication au 30 avril 2025.

vaccin contre le chikungunya (Ixchiq®▼)

Dans les nouveautés médicaments avril 2025, nous annoncions la commercialisation du vaccin contre le chikungunya (Ixchiq®▼). Initialement indiqué chez l'adulte à partir de 18 ans, il a reçu une **extension d'indication** pour les enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans. L'efficacité clinique chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 17 ans a été évaluée sur la base de la **réponse immunitaire** : chez 99 % des personnes vaccinées, les niveaux d'anticorps censés protéger contre le chikungunya ont été observés après une seule dose de vaccin. Ces taux sont maintenus jusqu'au moins 6 mois après la vaccination. Des études post-commercialisation chez les enfants, les adolescents et les adultes fourniront des données sur la protection clinique. Le vaccin Ixchiq® a donc désormais pour indication la prévention de la maladie causée par le virus chikungunya chez **les personnes âgées de 12 ans et plus** (synthèse du RCP).[1]

Coût : 137,40€ pour une dose, non remboursé au 30 avril 2025.

vaccin contre le virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼)

Depuis sa commercialisation en juin 2024, le vaccin Abrysvo®▼ a pour indication la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) par l'immunisation active des personnes d'au moins 60 ans, et la protection passive des nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois via la vaccination de la mère pendant la grossesse entre 24 et 36 semaines de grossesse. Il a désormais reçu une **extension d'indication** pour les personnes âgées de **18 ans et plus** dans la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causées par le VRS synthèse du RCP).[1]
Chez des sujets âgés de 18 à 59 ans présentant un risque accru de maladie à VRS (maladie chronique pulmonaire, cardiaque, rénale ou hépatique, ou diabète de type 1 ou 2), la réponse immunitaire après administration d'Abrysvo® était "non-inférieure" à la réponse immunitaire chez les sujets âgés de 60 ans ou plus.[1,2] Il n'y a pas d'étude avec des critères cliniques chez les personnes à haut risque âgées de 18 à 59 ans.[1] Le Conseil supérieur de la santé (CSS) n'a pas encore émis d'avis sur la vaccination contre le VRS des jeunes adultes (situation au 28/04/2025). Pour les adultes plus âgés, le CSS recommande la vaccination contre le VRS chez les personnes ≥ 60 ans qui présentent des facteurs de risque pouvant favoriser une maladie sévère au VRS, ainsi que chez les patients immunodéficients, les résidents de maisons de repos et de soins et toutes les personnes âgées de ≥ 75 ans (surtout si elles sont fragiles) (situation au 28/04/2025) [voir aussi Folia avril 2025].

Coût : 186,26€, non remboursé pour cette indication au 30 avril 2025 (voir conditions et remboursement).

Remboursements

raloxifène (Evista®)

Le raloxifène (Evista® , chapitre 9.5.3.), ayant pour indication le traitement de l'ostéoporose postménopausique (en association avec le calcium et la vitamine D) est désormais remboursé en catégorie b sans conditions. Auparavant, le remboursement était en catégorie , c'est-à-dire qu'il était soumis à l'accord du médecin-conseil. Pour les catégories de remboursement, voir Intro.2.11.16.4. Mention des catégories de remboursement et des conditions de remboursement dans le Répertoire.
Le raloxifène a une place limitée dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Une diminution du nombre de fractures vertébrales chez les femmes postménopausées âgées de moins de 70 ans a été constatée, sans effet sur les fractures de hanche. Il augmente le risque de problèmes thromboemboliques, voir 9.5. Ostéoporose et maladie de Paget.

phénéticilline (Broxil®)

La phénéticilline sous **forme de sirop** (Broxil® , chapitre 11.1.1.1.1.) est désormais remboursée en catégorie ou C (voir conditions et remboursement).
Les gélules de phénéticilline étaient déjà remboursées en catégorie C.
La phénéticilline est une pénicilline à spectre étroit de premier choix selon la BAPCOC chez les enfants et les adultes dans le

traitement du mal de gorge aigu lorsqu'un antibiotique est indiqué.

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.

paracétamol + codéine + caféine (Nevrine Codeine®)

L'association fixe de paracétamol + codéine + caféine (Nevrine Codeine®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement de la douleur. Cette association exposait à un risque d'effets indésirables ainsi qu'à un risque d'usage chronique et d'abus par la présence de codéine. Dans le traitement de la douleur, les préparations à base d'un seul principe actif sont à préférer, les associations fixes limitant la possibilité d'une adaptation individuelle, voir 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur.

Papaver somniferum (Dropizole®)

Le Dropizole®, médicament à base de teinture de *Papaver somniferum* (opium), n'est plus commercialisé. Ce médicament, stupéfiant, avait pour indication dans son RCP le traitement de la diarrhée sévère et réfractaire de l'adulte.[1] Cette indication n'était pas étayée par des études spécifiques et son utilisation exposait aux risques des effets indésirables des opioïdes, tels que l'addiction. D'autres alternatives sont possibles, voir 3.6. Antidiarrhéiques.

Mise à jour 23/06/2025 : Le Dropizole® (teinture de Papaver somniferum) initialement annoncé en arrêt de commercialisation est désormais en indisponibilité temporaire.

topotécan (Hycamtin®)

Le topotécan par voie orale (Hycamtin®) n'est plus commercialisé. Il avait pour indication le traitement des adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules en rechute. Le topotécan est encore commercialisé sous forme de solution à diluer pour perfusion, voir 13.1.4.1. Inhibiteurs de la topo-isomérase 1.

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

finastéride

1. Fynzur® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025

2. FDA. FDA alerts health care providers, compounders and consumers of potential risks associated with compounded topical finasteride products. Consulté le 25 avril 2025. https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fda-alerts-health-care-providers-compounders-and-consumers-potential-risks-associated-compounded

3. Piraccini BM, Blume-Peytavi U, Scarci F, Jansat JM, Falqués M, Otero R, Tamarit ML, Galván J, Tebbs V, Massana E; Topical Finasteride Study Group. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Feb;36(2):286-294. doi: 10.1111/jdv.17738. Epub 2021 Oct 25. Erratum in: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Feb;37(2):452. doi: 10.1111/jdv.18750. PMID: 34634163; PMCID: PMC9297965

crovalimab

1. Piasky® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025

iptacopan

1. Fabhalta® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025

ténectéplase

1. Metalyse® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025

upadacitinib

1. Rinvoq® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025

ustékinumab

1. Stelara® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025

vaccin contre le chikungunya

1. Ixchiq® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025

vaccin contre le VRS

1. Abrysvo® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 22 avril 2025
2. European Medicines Agency. CHMP. Assessment Report Abrysvo®. EMA/109450/2025. 27 February 2025. Abrysvo, INN-Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). Consulté le 28 avril 2025

Papaver somniferum

1. Dropizole® - Résumé des caractéristiques du produit. Consulté le 22 avril 2025

Pharmacovigilance

Gabapentine et prégabaline : risque de fractures de la hanche

Messages clés

- Une étude observationnelle montre une augmentation du risque de fractures de la hanche avec la prégabaline et la gabapentine.
- L'augmentation du risque était de 30%, mais était supérieure chez les personnes âgées avec fragilité et chez les patients ayant une atteinte rénale chronique.
- Il s'agit d'une raison supplémentaire pour utiliser ces médicaments avec prudence chez les personnes âgées.

Introduction

La gabapentine et la prégabaline sont **autorisées** pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont de plus en plus souvent utilisés **off-label** dans les douleurs chroniques non neuropathiques (notamment lombalgies, sciatique, syndrome du canal carpien et prophylaxie de la migraine), bien que l'efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée [voir Folia de février 2018].

Ces médicaments présentent notamment des **effets indésirables centraux**, tels que vertiges, somnolence et troubles de la marche, qui sont des facteurs de risque de chutes et donc de fractures.

Augmentation du risque de fractures de la hanche dans une étude récente

Dans une étude publiée récemment[1] et discutée dans *La Revue Prescrire*, l'utilisation de gabapentine et de prégabaline était associée à une **augmentation de 30% du risque de fractures de la hanche**. **Voici quelques détails** :

- L'étude a été réalisée à partir de bases de données australiennes de santé et de sécurité sociale. Une cohorte a été constituée, comprenant 28 293 patients âgés de 50 ans ou plus hospitalisés pour une fracture de hanche, entre 2013 et 2018. 2 946 de ces patients avaient été exposés à l'un de ces deux médicaments, la prégabaline le plus souvent. Environ 60% de ces patients exposés étaient âgés d'au moins 80 ans et 71% étaient des femmes. Chaque patient a été son propre témoin avec comparaison de l'exposition à la prégabaline ou la gabapentine dans la période de 60 jours précédant la fracture de hanche (*index period)* versus l'exposition dans une période plus éloignée dans le temps (*reference period*).
- **Après ajustement pour la prise d'autres psychotropes qui exposent à des chutes (antidépresseurs, neuroleptiques, benzodiazépines, opioïdes), l'exposition à la gabapentine ou à la prégabaline a paru plus grande dans la période de 60 jours précédant la fracture de hanche (*index period*) que dans une période plus éloignée dans le temps (*reference period*)** : *odds ratio* : **1,30** [IC à 95% : 1,07 – 1,57].
- L'augmentation du risque était la plus élevée **chez les personnes âgées avec fragilité** (HFRS ≥ 5, voir « + plus d'infos »)(*odds ratio* de 1,75 avec IC à 95% entre 1,31 et 2,33) et chez **les patients ayant une atteinte rénale chronique** (*odds ratio* de 2,4 avec IC à 95% entre 1,65 et 3,52)**.**

Commentaires du CBIP

- Cette étude présente toutefois certaines **limitations** : données observationnelles basées sur des bases de données administratives ; exposition basée sur les données de délivrance qui ne correspondent pas nécessairement aux doses réellement prises ; échantillon trop faible pour permettre de différencier le risque associé à la gabapentine de celui associé à la prégabaline.[1]
- Cette étude n'a examiné l'effet de la prégabaline et de la gabapentine que dans le cadre d'une**utilisation à court terme**. C'est principalement au cours des premières semaines que se produisent les effets indésirables tels que les vertiges, qui augmentent le risque de chutes et donc de fractures. Le risque de fractures constaté dans cette étude pourrait être une sous-estimation du risque global, selon les chercheurs : lors d'une **utilisation à long terme**, d'autres effets potentiellement indésirables de la prégabaline et de la gabapétine peuvent entrer en jeu, comme une diminution de la densité minérale osseuse due à une interférence avec l'homéostasie calcique.[1]
- Ces données confirment ce qui est mentionné dans le Répertoire, à savoir que**la gabapentine et la prégabaline doivent être utilisées avec prudence chez les personnes âgées** (voir Gabapentine 10.7.2.2. et Prégabaline 10.7.2.3.). La prégabaline et la gabapentine sont surtout éliminées telles quelles via les reins, et la dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale (cf. le symbole au niveau des spécialités), ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées.
- Vu l'augmentation de leur utilisation on constate ces dernières années une augmentation des données concernant les risques

avec la prégabaline et la gabapentine. Voir entre autres dans nos **Folia** :
  - Folia novembre 2024 : Syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal de la prégabaline
  - Folia octobre 2024 : Gabapentine et prégabaline : risque d'exacerbations sévères de BPCO
  - Folia juillet 2023 : Opioïdes ainsi que benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi prégabaline et gabapentine : comment bien les utiliser ?
- Notre **e-learning « Médicaments et risque de chute »** apprend à reconnaître les médicaments et les effets indésirables qui peuvent provoquer une chute. Les antiépileptiques en général sont mentionnés, mais la gabapentine et la prégabaline ne sont pas spécifiquement mentionnées. Voir aussi le résumé dans notre boîte à outils.

Noms des spécialités concernées :

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

Source spécifique

1 Miriam T. Y. Leung et al. Gabapentinoids and risk of hip fracture. JAMA Network Open 2024 ;7(11):e2444488 (doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.44488). Discussie in La Revue Prescrire [2025;45 :190].

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.