

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2023

### FOCUS

#### Chaque médicament au bon moment! Partie 1: (le matin) à jeun

Quel est le meilleur moment pour prendre un médicament ? Dans ce premier article de notre série Folia, nous abordons certains médicaments pour lesquels une prise le matin à jeun est nécessaire : inhibiteurs de pompe à protons, fer, lévothyroxine et bisphosphonates.

### ACTUALITÉS

#### Prescription raisonnée des antibiotiques : nouveaux outils pour le médecin généraliste

Comment évoluer vers une prescription plus ciblée des antibiotiques en tant que médecin généraliste ? Les indicateurs qualitatifs du CNPQ et le baromètre antibiotiques sont de nouveaux outils qui peuvent aider dans ce sens.

### AUDITORIUM

#### Nouvel e-learning: prise en charge des interactions dans la pratique

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- éladocagène exuparavec (Upstaza®▼)

#### Nouveautés homéopathiques

- Nervoheel®
- Zeel®

#### Nouvelles indications

- baricitinib (Olumiant®)

#### Remboursements

- tézépelumab (Tezspire®)

#### Arrêts de commercialisation

- éthinyloestradiol 50 µg + lévonorgestrel en comprimés (Microgynon 50®)
- méthadone comprimés (Mephenon®)
- pyridoxine comprimés (Pyridoxine®)
- tixagévimab + cilgavimab (Evusheld)
- vindésine (Eldisine®)

### PHARMACOVIGILANCE

#### Somnambulisme alimentaire d'origine médicamenteuse

Des troubles alimentaires en état de somnambulisme ont été rapportés avec divers médicaments psychotropes. Leurs conséquences peuvent être potentiellement graves. Si de tels troubles surviennent, une cause médicamenteuse doit être envisagée.

#### Troubles sexuels et symptômes de sevrage aussi avec la vortioxétine

Des notifications de troubles sexuels et des symptômes de sevrage ont aussi été rapportés respectivement au cours et lors de l'arrêt du traitement par l'antidépresseur vortioxétine. Le RCP a été adapté.

## Chaque médicament au bon moment! Partie 1: (le matin) à jeun

### Abstract

Dans cet article Folia, nous abordons certains médicaments pour lesquels une prise le matin à jeun est nécessaire. Cet article n'est pas exhaustif, il concerne les médicaments couramment utilisés. Nous discuterons des inhibiteurs de pompe à protons (IPP), du fer, de la lévothyroxine et des bisphosphonates.

### Les inhibiteurs de pompe à protons

Les inhibiteurs de pompe à protons (IPP) agissent en bloquant la sécrétion d'acide via l'inhibition irréversible des pompes à protons.

- Ces médicaments ne sont **efficaces que lorsque les pompes à protons sont actives** (en période postprandiale). Il est donc important de manger après la prise d'un IPP, afin d'activer les pompes à protons.
- Les IPP sont habituellement administrés le **matin**; en effet la quantité de pompes à protons est plus grande après une période de jeûne prolongée.<sup>1</sup>

En d'autres termes, l'administration des IPP 30 minutes avant le repas, le matin, permet d'obtenir une inhibition maximale des pompes à protons.<sup>2</sup>

Une prise à jeun est donc généralement recommandée, bien qu'un effet positif sur les symptômes et la muqueuse ne soit pas clair. En effet, il ne s'agit en fait que d'un ralentissement de l'absorption de certains IPP en cas de prise avec des aliments.

Cependant, la nourriture **retarde l'absorption et réduit la biodisponibilité de l'ésoméprazole et du lansoprazole.**

La biodisponibilité du pantoprazole, de l'oméprazole et du rabéprazole peut être retardée mais n'est pas diminuée par la prise de nourriture. La quantité totale absorbée ainsi que la concentration plasmatique maximale ne sont donc pas impactées.



- **Esoméprazole**: la prise concomitante de nourriture et d'ésoméprazole **retarde et diminue l'absorption** de l'ésoméprazole. Bien qu'un effet positif sur les symptômes et la muqueuse ne soit pas clair.<sup>3,5</sup> Le RCP ne donne pas d'indications précises concernant le délai entre la prise de nourriture et l'administration d'ésoméprazole.
- **Lansoprazole**: plusieurs études montrent que la prise concomitante de nourriture et de lansoprazole **ralentit l'absorption et réduit la biodisponibilité du lansoprazole** d'environ 50%.<sup>3,4,5</sup> La plupart de nos sources recommandent, pour obtenir une efficacité maximale, d'administrer le lansoprazole au moins 30 minutes avant le repas, idéalement le matin s'il ne doit être pris qu'une fois par jour.<sup>3,4</sup> Le RCP recommande également de prendre le lansoprazole **au moins 30 minutes avant le repas**.
- **Oméprazole**: la prise concomitante de nourriture et d'oméprazole **n'influence pas la biodisponibilité** mais **retarde son absorption**. Cependant, l'absorption retardée n'affecte pas la quantité totale d'oméprazole absorbée ni la concentration plasmatique maximale.<sup>3,5</sup> Le RCP ne donne pas d'indications précises concernant le délai entre la prise de nourriture et l'administration d'oméprazole.
- **Pantoprazole**: l'administration concomitante de nourriture et de pantoprazole n'influence pas la biodisponibilité mais retarde son absorption, jusqu'à 2 heures ou plus. Cependant, l'absorption retardée n'affecte pas la quantité totale de pantoprazole absorbée ni la concentration plasmatique maximale.<sup>3</sup> Le RCP recommande tout de même d'avaler les comprimés de pantoprazole en entier, avec de l'eau 1 heure avant un repas.
- **Rabéprazole** : la prise concomitante de nourriture et rabéprazole **n'influence pas la biodisponibilité** mais **retarde son absorption**. Cependant, l'absorption retardée n'affecte pas la quantité totale de rabéprazole absorbée ni la concentration plasmatique maximale.<sup>3</sup> Selon le RCP, l'absorption du rabéprazole n'est influencée ni par l'alimentation ni par le moment de la journée où le traitement est administré. Le RCP ne donne pas d'indications précises concernant le délai entre la prise de nourriture et l'administration de rabéprazole.

Il est prudent de recommander la prise des IPP le matin **à jeun, avant le petit déjeuner** (il est important de **prendre un repas après la prise d'un IPP**) (voir 3.1.1.2. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)).

## Le fer

Les sels de fer ont une biodisponibilité faible par voie orale. De plus, l'absorption du fer est **diminuée par la prise concomitante de certains aliments ou de boissons** (lait, café, thé...) mais également en cas de prise de calcium, d'antiacides, ou de produits contenant du magnésium tels que des compléments alimentaires. En effet, les sels de fer peuvent former des complexes avec un certain nombre d'ions, ce qui peut nuire à leur absorption. La prise de fer peut aussi **diminuer l'absorption d'autres médicaments** (bisphosphonates, lévodopa, lévothyroxine, quinolones et tétracyclines). Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de fer et celle de **ces médicaments**.<sup>4,5</sup>

L'absorption du fer est **plus élevée en cas de prise à jeun**. Néanmoins, afin de diminuer les troubles digestifs causés par le fer, une prise durant le repas peut être justifiée.<sup>4</sup>

Les RCP des différents médicaments contenant du fer proposent une prise avant ou pendant un repas, en fonction de la tolérance gastro-intestinale.

- L'absorption du fer est optimisée lorsqu'il est pris 1h avant ou 2h après le repas. Cependant, l'administration de fer pendant le repas permet de diminuer les troubles gastro-intestinaux mais en diminue aussi l'absorption.
- Diminution de l'absorption du fer en cas d'utilisation concomitante d'antiacides, de sels de calcium, de tétracyclines, de quinolones, de produits laitiers, de café ou de thé.
- Diminution de l'absorption entre autres des bisphosphonates, de la lévodopa, de la lévothyroxine, des quinolones et des tétracyclines en cas d'utilisation concomitante de fer.
- Un intervalle d'au moins 2 à 3 heures est recommandé entre la prise de fer et celle de ces médicaments (voir 4.1.1. Fer).

## La lévothyroxine

L'absorption de la lévothyroxine est diminuée et retardée **par la prise concomitante de certains aliments** mais également en cas de prise simultanée de fer, de magnésium, de calcium, d'antiacides. Un intervalle de 3 à 4 heures entre la prise de lévothyroxine et de **ces médicaments** est indiqué.

Différentes études suggèrent que l'absorption de la lévothyroxine pourrait être réduite lorsqu'elle est prise avec du **lait**, des **fibres**, des **produits à base de soja** ou du **café**. Un intervalle de 60 minutes entre la prise de lévothyroxine et de ces aliments est indiqué.<sup>3</sup>

C'est pourquoi, le RCP conseille d'ingérer les comprimés **à jeun**.

L'absorption de la lévothyroxine est irrégulière, il est important de rappeler qu'elle doit être prise de la même manière tous les jours, à la même heure.

En regard de ces données, il est donc préférable de prendre la lévothyroxine **le matin, avant le petit déjeuner, à jeun, et certainement pas avec du lait**. Cependant, une prise le soir, au moins 3 heures après le souper est possible.<sup>3</sup>

Il est préférable de prendre la lévothyroxine le matin, à jeun, 30 minutes avant le petit-déjeuner (60 minutes si le petit déjeuner contient des produits laitiers ou à base de soja). Un intervalle de 3 à 4 heures entre la prise de lévothyroxine et d'autres médicaments (fer, magnésium, calcium, antiacides) est indiqué. (voir 5.2.1. Hormones thyroïdiennes)

## Les bisphosphonates

Les bisphosphonates ont une **biodisponibilité très faible par voie orale** (de l'ordre de 1%). L'absorption est diminuée lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture mais également en cas de prise de calcium, de fer, d'antiacides, ou de produits contenant du magnésium tels que des compléments alimentaires. En effet, les bisphosphonates peuvent former des complexes avec un certain nombre d'ions (par exemple  $Al^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe$ ,  $Mg^{2+}$ ), ce qui peut nuire à leur absorption.<sup>3,5</sup>

Ils doivent dès lors être pris **à jeun le matin, au minimum 30 - 60 minutes avant un repas ou certains médicaments et compléments alimentaires**.

Selon le bisphosphonate utilisé, la durée recommandée par le RCP entre la prise de bisphosphonate (par voie orale) et la prise d'aliments ou de médicaments et compléments alimentaires varie.

- Alendronate : 30 minutes ;
- Ibandronate : 60 minutes ;
- Risédronate : 30 minutes.

La biodisponibilité par voie orale des bisphosphonates est faible; il est nécessaire de les prendre à jeun avec un verre d'eau (non pétillante et pauvre en calcium) et d'attendre au moins 30 minutes avant de prendre un aliment, une boisson, du **calcium** ou tout autre médicament. (voir 9.5.2. Bisphosphonates)

## Specialiteitsnamen / Noms de spécialités:

Inhibiteurs de la pompe à protons

- Esomeprazol: Esomeprazole, Nexiam® (voir Répertoire)
- Lansoprazol: Lansoprazol(e) (voir Répertoire)
- Omeprazol: Acidcare®, Losec®, Omeprazol(e), Sedacid® (voir Répertoire)
- Pantoprazol: Ippacid®, Maalox Control®, Pantogastrix®, Pantomed®, Pantoprazol(e), Pantozol® (voir Répertoire)

Répertoire)

- Rabéprazol: Pariet® (voir Répertoire)

Lévothyroxine : L-thyroxine®, Euthyrox® (voir Répertoire)

Fer (à usage oral)

- Fer gluconate: Losferron® (voir Répertoire)
- Polysaccharate ferrique : Ferricure® (voir Répertoire)
- Fer sulfate : Fero-Gradumet®, FeroGrad®, Tardyferon® (voir Répertoire)

Bisphosphonates (à usage orale)

- Alendronate: Alendronate(e), Fosamax® (voir Répertoire)
- Ibandronate: Ibandronate(e), Bonviva® (voir Répertoire)
- Risédronate : Risedronat(e), Actonel® (voir Répertoire)

## Bronnen/Sources

1 Keung Ch et Hebbard G. The management of gastro-oesophageal reflux disease. Australian Prescriber, 2016;39:6-10 (DOI: 10.18773/austprescr.2016.003)

2 BMJ Best Practice, Gastro-oesophageal reflux disease, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm>, consulté le 6 novembre 2023.

3 Stockley's Drug Interactions.

4 Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>, consulté le 16 octobre 2023.

5 Martindale – MICROMEDEX

## Prescription raisonnée des antibiotiques : nouveaux outils pour le médecin généraliste

Le Conseil National de Promotion de la Qualité (CNPQ) a récemment introduit des indicateurs qualitatifs pour une prescription plus efficace des antibiotiques par les médecins généralistes. Les indicateurs, publiés en novembre 2023, visent une diminution de 40% des prescriptions d'antibiotiques et une prescription plus ciblée des antibiotiques. Nous donnons également quelques mots d'explication sur le baromètre antibiotiques, un outil intégré dans les logiciels de gestion des dossiers médicaux informatisés et qui permet de surveiller sa propre politique antibiotique.

### Introduction

En novembre 2023, le Conseil National de Promotion de la Qualité (CNPQ) a introduit des indicateurs qui serviront d'instruments de mesure.<sup>1</sup>

La consommation d'antibiotiques reste en effet élevée en Belgique et des mesures supplémentaires pour favoriser un usage plus raisonné des antibiotiques sont fortement recommandées (voir Folia de novembre 2023).

Nous présentons également le baromètre antibiotiques en médecine générale, un outil intégré aux logiciels de gestion des dossiers médicaux informatisés qui permet aux médecins généralistes de suivre leur stratégie antibiotique.

### Indicateurs pour une prescription efficace d'antibiotiques par le médecin généraliste

En novembre 2023, le CNPQ a introduit trois indicateurs en vue de soutenir les médecins généralistes dans une prescription efficace des antibiotiques.<sup>2</sup>

- L'indicateur quantitatif donne le **pourcentage de patients ayant une prescription pour un antibiotique**, par rapport au nombre total de patients ayant une prescription pour une spécialité pharmaceutique. Cet indicateur vise une diminution de 40% du nombre de prescriptions d'antibiotiques par les médecins généralistes, en particulier dans les situations qui ne nécessitent pas d'antibiothérapie (p.ex. rhume banal, grippe).
- Les deux indicateurs qualitatifs portent sur le bon usage des antibiotiques dits « de deuxième ligne », à réserver à des situations spécifiques:
  - Un indicateur donne le pourcentage d'amoxicilline « pure » (non associée à de l'acide clavulanique), par rapport au nombre total de prescriptions d'amoxicilline (y compris les associations avec l'acide clavulanique).
  - Un indicateur donne le pourcentage, sur le nombre total d'antibiotiques prescrits et remboursés, des antibiotiques amoxicilline+acide clavulanique, des céphalosporines, des quinolones et des macrolides.

**Comment procèdera-t-on ?** Une lettre de sensibilisation a déjà été envoyée à propos du respect des indicateurs. Dans les six mois, les médecins généralistes recevront des informations qui leur permettront de se situer par rapport aux indicateurs. Un an après leur publication, le respect des indicateurs sera évalué.

### Baromètre antibiotiques en médecine générale

Le dossier médical informatisé (DMI) a pris une place de plus en plus importante en médecine générale au cours des dernières décennies. Une bonne utilisation du DMI permet de structurer et d'ordonner les dossiers des patients, mais permet aussi aux médecins de mieux connaître la population qu'ils soignent et d'évaluer la qualité des soins prodigués.

Pendant la pandémie de COVID-19, le principe du baromètre a été développé dans les DMI des médecins généralistes.

Les **baromètres** utilisent l'**audit** et le **feed-back**.

- L'**audit** est une extraction automatique des données du DMI, à partir d'une ou plusieurs requêtes. Une requête permet au médecin de calculer le nombre de patients répondant à un indicateur qualitatif donné. Ces données sont agrégées au niveau de la pratique.
- Le feed-back permet aux médecins généralistes de mieux appréhender la qualité des soins prodigués. Grâce au benchmarking, les pratiques peuvent comparer leurs performances avec d'autres pratiques dans leur réseau ou région.

En **2023**, le baromètre antibiotiques a été développé à la demande de l'INAMI<sup>3,4</sup>. Il permet à tous les médecins généralistes belges qui utilisent un logiciel DMI agréé d'évaluer la qualité de leur politique antibiotique. Le 23 octobre, le premier baromètre était disponible pour les médecins généralistes participants utilisant le logiciel CareConnect. D'ici le 21 décembre, les autres développeurs de logiciels DMI offriront également à leurs utilisateurs la possibilité de s'inscrire. L'inscription aux baromètres a été incluse en 2023 comme critère d'attribution de la prime de pratique intégrée. Les pratiques qui participent à ce baromètre peuvent bénéficier d'une prime de pratique de 6 000 euros.

Le baromètre antibiotiques mesure chaque trimestre l'incidence des infections des voies respiratoires et des cystites (sur base des codes ICPC), le pourcentage d'infections traitées par antibiotiques, le pourcentage de patients ayant reçu un antibiotique de premier choix (sur base des recommandations de la BAPCOC 2022, voir guide BAPCOC) et le pourcentage de prescriptions de quinolones pour les infections évaluées (infections des voies respiratoires et cystites).

## Sources

- 1 INAMI. Des soins pertinents grâce aux indicateurs de déviation des bonnes pratiques médicales. Site Web INAMI
- 2 INAMI. Antibiotiques : indicateurs pour une prescription efficace par les médecins généralistes. Site Web INAMI
- 3 Medi-sfeer. Antibioticabarometer levert huisartsen inzicht in werking en premie op. site Web Medi-sfeer.
- 4 Domus Medica. Antibioticabarometer. Site Web Domus Medica

## Nouvel e-learning: prise en charge des interactions dans la pratique

Oh non, encore un pop-up ! En tant que médecins ou pharmaciens, nous sommes souvent confrontés à des interactions dans la pratique, mais comment réagir quand une interaction est détectée ?

Nous pourrions avoir tendance à fermer ces messages d'alertes, sans y prêter attention. Ou à l'inverse, à se focaliser dessus et s'interdire tout risque d'interaction. La bonne attitude se situe entre les deux. Cet e-learning a pour but de vous aider à trouver le bon équilibre et à avancer en toute confiance entre ces notions.

En partant de cas pratiques, vous découvrirez :

- Comment évaluer le risque d'une interaction,
- Quelles solutions peuvent être mises en place dans la pratique,
- Pourquoi une bonne collaboration entre médecin et pharmacien est importante pour une gestion optimale des interactions.

Cet e-learning est le troisième volet d'une série sur les interactions. Les deux premiers e-learning *Interactions - (pas) si simples ?* et *Interactions - les "usual suspects"* sont accessibles sur le site de l'auditorium. Dans cette série d'e-learning, découvrez les conseils du CBIP pour une prise en charge optimale des interactions.

Durée totale : XL 1 heure.

Une **accréditation** est prévue pour les médecins, les pharmaciens et les pharmaciens hospitaliers (demande en cours).

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



## Nouveautés médicaments décembre 2023

### Nouveautés en médecine spécialisée

• éladocagène exuparovec (Upstaza®): déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique

### Nouveautés homéopathiques

- Nervoheel® : nervosité, troubles du sommeil
- Zeel® : symptômes liés à l'arthrose et aux maladies articulaires rhumatismales

### Nouvelles indications


- baricitinib (Olumiant®): dermatite atopique à partir de l'âge de 2 ans


### Remboursements


- tézépelumab (Tezspire®) : asthme sévère


### Arrêts de commercialisation

- éthinyloestradiol 50 µg + lévonorgestrel en comprimés (Microgynon 50®)
- méthadone comprimés (Mephenon®)
- pyridoxine comprimés (Pyridoxine®)
- tixagévimab + cilgavimab (Evusheld®)
- vindésine (Eldisine®)

 : 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).


 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), 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 24 novembre. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de janvier.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 décembre.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### éladocagène exuparovec (Upstaza®)

L'éladocagène exuparovec (Upstaza®, chapitre 20.3, injection intraputaminale, usage hospitalier, médicament orphelin) a pour indication le déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (AADC) associé à un phénotype sévère chez les patients à partir de 18 mois (synthèse du RCP).

- Il s'agit d'une **maladie génétique rare**, où le déficit enzymatique empêche la synthèse de dopamine et de sérotonine, entraînant un **retard de développement psychomoteur** chez les enfants.
- L'éladocagène exuparovec est le **premier traitement** autorisé pour cette pathologie. Il s'agit d'une **thérapie génique** par laquelle on introduit le gène codant pour l'enzyme AADC humaine déficiente à l'aide d'un virus non pathogène pour l'humain et non répliquant.
- Des études non comparatives chez 21 enfants avec un suivi de maximum 5 ans ont montré que 50 à 70% des enfants pouvaient tenir la tête ou rester assis sans aide, 30% pouvaient tenir debout avec aide, ce qui n'est pas le cas dans le décours naturel de la maladie.

- La majorité des enfants ont présenté des dyskinésies pouvant durer plusieurs mois.<sup>1,2</sup>
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût** : 3 500 000€ pour un flacon, remboursé en totalité au 1<sup>er</sup> novembre 2023.

## Nouveautés homéopathiques

### Nervoheel®

**Nervoheel®** (comprimés) est un médicament **homéopathique** qui a pour indications les symptômes liés au stress, à l'anxiété et aux troubles du sommeil (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Le CBIP rappelle qu'il n'y a **pas de prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil** est en premier lieu **non-médicamenteuse** (voir Folia juin 2019).

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

**Coût** : 24,95€ pour 100 comprimés, 44,95€ pour 250 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2023.

### Zeel®


**Zeel®** (solution pour injection i.m., s.c., i.derm. et i.artic.) est un médicament **homéopathique** qui a pour indications les symptômes d'arthrose et de maladie articulaire rhumatoïdale (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

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

**Coût** : 44,95€ pour 10 flacons de 2 ml, 299,95€ pour 100 flacons, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2023.

## Nouvelles indications

### baricitinib (Olumiant® )

Le **baricitinib** (Olumiant® , administration orale), un inhibiteur de Janus kinases déjà autorisé dans la **dermatite atopique** de l'adulte, a maintenant pour indication la **dermatite atopique modérée à sévère** chez les **enfants à partir de l'âge de 2 ans** (synthèse du RCP).

Il avait aussi comme indications chez l'adulte la polyarthrite rhumatoïdale, la dermatite atopique et la psoriasis, et chez l'enfant l'arthrite idiopathique juvénile.

Le dossier d'enregistrement mentionne une étude chez 482 enfants âgés de 2 à 18 ans (âge moyen 12 ans) non contrôlés sous corticostéroïdes topiques (score VIGA-AD de 3 ou 4 sur un total de 4). Le baricitinib (4 mg de 10 à 18 ans, et 2 mg de 2 à 9 ans) a été plus efficace que le placebo à 16 semaines pour obtenir un score VIGA-AD de 0 ou 1, avec une amélioration d'au moins 2 points (critère primaire). Les résultats concernant le baricitinib 1 mg n'ont pas été statistiquement significatifs.<sup>1,2</sup>

Le RCP mentionne un profil d'innocuité similaire à celui des adultes concernant les effets indésirables fréquents, avec cependant **plus de neutropénies** que chez les adultes (1,7%), sans répercussion sur le nombre d'infections sévères.

Les inhibiteurs de **Janus kinases** peuvent causer des **effets indésirables graves** et ne peuvent être **prescrits** dans les maladies inflammatoires **que dans des conditions strictes** (voir Folia de décembre 2022)

).

En cas de réponse satisfaisante, la posologie peut être diminuée de moitié. Ceci peut poser problème si une dose de 1 mg est indiquée : les comprimés de 2 mg ne sont pas sécables, et les comprimés de 1 mg ne sont pas disponibles sur le marché belge (situation au 1<sup>er</sup> décembre 2023).<sup>3</sup>

**Posologie** : 1 comprimé de 2 ou 4 mg une fois p.j. en fonction du poids.

**Coût** : 2399,20€ pour 84 jours de traitement, non remboursé dans l'indication dermatite atopique chez l'enfant au 1<sup>er</sup> décembre 2023. Le baricitinib est remboursé en b<sup>1</sup> uniquement chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique (voir conditions et formulaires).

## Remboursements

### tézépelumab (Tezspire®)

Le **tézépelumab** (Tezspire®), un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de l'asthme (voir Nouveautés médicaments mars 2023), est maintenant **remboursé** en b<sup>1</sup> comme **traitement additionnel de l'asthme sévère** inflammatoire de type 2 chez les **adultes insuffisamment contrôlés** par un corticostéroïde inhalé (CSI) à dose élevée associé à un autre traitement de l'asthme.

La demande doit être faite par un pneumologue. Pour le détail des conditions et les formulaires de demande, cliquer sur le sigle b<sup>1</sup> au niveau de la spécialité dans le Répertoire.



Les conditions de remboursement comprennent, entre-autres

- La vérification de l'observance au traitement et de la technique d'inhalation, notamment via des entretiens d'accompagnement au Bon Usage des Médicaments réalisés par un pharmacien, infirmière(re) ou kinésithérapeute.
- Avoir recherché une exposition aux allergènes, tabagisme, et traité les comorbidités aggravantes.
- Être traité par CSI + un autre traitement de l'asthme.
- Avoir présenté au cours des 12 derniers mois
  - VEMS < 80%
  - Taux sanguin d'éosinophiles  $\geq 150/\mu\text{L}$  + concentration de FeNO  $\geq 25$  ppb
  - Au moins 2 hospitalisations ou recours aux urgences pour asthme sévère, ou 2 exacerbations, ou être corticodépendant (aux corticostéroïdes oraux).

**Coût** : 1176,20€ pour une injection mensuelle, remboursé en b<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> décembre 2023

### 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.

### éthinyloestradiol 50 µg + lévonorgestrel en comprimés (Microgynon 50®)

L'association **éthinyloestradiol 50 µg + lévonorgestrel** en comprimés pour la contraception (Microgynon 50®) n'est **plus commercialisée**. Il n'existe plus de préparation monophasique de 1<sup>ère</sup> génération, c'est-à-dire avec dose élevée d'estrogènes. Il n'existe **pas d'alternative** pour les femmes qui utilisaient ce type de préparation. Quand une **association estroprogestative** est souhaitée **comme contraceptif**, et en l'absence

de contre-indications, les **préparations monophasiques de 2<sup>ème</sup> génération** (oestrogènes à 20 ou 30 µg) ont le **meilleur rapport bénéfice-risque** (voir aussi 6.2. Contraception).

### méthadone comprimés (Mephenon®)

La **méthadone en comprimés** (Mephenon®) n'est **plus commercialisée**. Il reste la forme injectable (Mephenon®  ).

Pour la prise en charge des douleurs nécessitant un opioïde, d'autres opioïdes sont disponibles.

Pour la thérapie de substitution des patients dépendants aux opioïdes, la méthadone reste **disponible en tant que matière première** pour la préparation de gélules ou de sirops.

### pyridoxine comprimés (Pyridoxine®)

La **pyridoxine en monopréparation en comprimés** (vitamine B6, Pyridoxine®) n'est **plus commercialisée**. Elle existe encore sous forme injectable (Vitamine B6 Sterop®), et au **même dosage** (250 mg) **dans une association de vitamines B** (Befact®). La pyridoxine est indiquée chez les **patients dépendants à l'alcool**, en cas de traitement chronique par l'isoniazide ou dans certaines maladies métaboliques du nourrisson.

### tixagévimab + cilgavimab (Evusheld)

L'association **tixagévimab + cilgavimab** (Evusheld®) n'est **plus commercialisée**. Elle était utilisée pour la **prophylaxie pré-exposition au COVID-19 et pour le traitement des patients à risque de développer une forme sévère**, mais n'était **plus recommandée** en raison d'un manque d'efficacité sur les variants circulant actuellement (voir Interim clinical guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium, version 37, November 2023).

Pour la prévention du COVID-19 chez les personnes à risque, la **vaccination** est la **stratégie recommandée** (voir 12.1.1.15. Vaccin contre le COVID-19, et Folia août 2023).

### vindésine (Eldisine®)

La vindésine (Eldisine®), un antitumoral utilisé dans certaines hémopathies malignes ou certaines tumeurs mammaires ou pulmonaires, n'est plus commercialisée.

## 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

### baricitinib

1 Olumiant-Assessment Report. EMA/436396/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 14 September 2023

2 Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). Antonio Torreló et al. *Br J Dermatol* 2023; **189**:23–32

3 Olumiant®-Résumé des Caractéristiques du Produit

## **Nervoheel®**

1 Nervoheel®-Résumé des Caractéristiques du Produit

## **Zeel®**

1 Zeel®-Résumé des Caractéristiques du Produit

## **Éladocagène exuparvovec**

1 Upstaza®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Éladocagène exuparvovec (Upstaza®) et déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique. Rev Prescrire 2023 ; 43 (480) : 739-740

## Somnambulisme alimentaire d'origine médicamenteuse

L'état de **somnambulisme** peut être associé à divers comportements anormaux parmi lesquels des **troubles alimentaires**. Il s'agit alors de l'ingestion d'aliments ou de substances non comestibles ou même toxiques pendant le sommeil. Au réveil, la personne n'a généralement pas le souvenir de ce qui s'est passé pendant la nuit. Ces comportements peuvent entraîner des **blessures ou accidents** lors de la recherche de nourriture ou lors de la cuisson d'aliments, et des intoxications, et peuvent mener à une prise de poids si ce comportement se répète. Ces troubles alimentaires en état de somnambulisme sont à distinguer de l'hyperphagie nocturne correspondant à la prise régulière de nourriture pendant la nuit mais en état d'éveil.

*La Revue Prescrire*<sup>1</sup> a récemment publié un article concernant les résultats d'une recherche des cas de troubles alimentaires en état de somnambulisme figurant dans la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase ; qui contient les notifications de tous les centres de pharmacovigilance dans le monde), effectuée par le Centre régional de pharmacovigilance de Nice et portant sur la période 1967-2021<sup>2</sup>. On a recensé 676 cas, dont **environ la moitié (n=343) ont été jugés graves**, le plus souvent en raison de traumatismes lors des épisodes de somnambulisme. Les cas concernaient surtout des femmes (61,4%) et, **dans la moitié des cas**, les troubles sont survenus **dans les deux mois suivant le début du traitement**.

Les médicaments les plus souvent impliqués étaient les suivants.

- **Z-drugs (et dans une mesure beaucoup moins importante les benzodiazépines): surtout le zolpidem** (environ un tiers des notifications, n=243 ; voir aussi Folia décembre 2019) ; la zopiclone : n=16. Le nombre de cas rapportés avec les benzodiazépines (clonazépam, alprazolam, témazépam) était faible.
- **Oxybate** (médicament de la narcolepsie), impliqué dans plus d'un quart des cas (n=185)
- **Antipsychotiques atypiques** (n=141), surtout la quétiapine (n=97), mais aussi aripiprazole (n=24) et olanzapine (n=11)
- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline** : duloxétine (n=18) et venlafaxine (n=14)
- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** : escitalopram (n=9), sertraline (n=8), fluoxétine (n=5) et vortioxétine (n=4)
- **Trazodone** (n=14)
- **Méthylphénidate** (n=5)

Vu que les données ci-dessus sont basées sur des **notifications spontanées**, elles doivent être interprétées avec prudence et ne permettent pas de quantifier le risque pour chacun des médicaments incriminés. Ces données ne permettent pas non plus de considérer que le risque n'existe pas avec d'autres benzodiazépines, antipsychotiques ou antidépresseurs que ceux retrouvés dans la base de données.

### Quelques commentaires

- Les **comportements anormaux pendant le sommeil (« complex sleep behaviours »)**, tels que le somnambulisme, sont un effet indésirable connu des Z-drugs, la plupart des cas rapportés impliquant le **zolpidem** [voir aussi Folia décembre 2019]. Dans le RCP des spécialités à base de zolpidem, plusieurs avertissements sont formulés : (1) le produit est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté un comportement du sommeil inhabituel lors d'un traitement antérieur au zolpidem, (2) le traitement au zolpidem doit être immédiatement arrêté si le patient développe des comportements du sommeil inhabituels, (3) le risque de comportements anormaux pendant le sommeil est majoré lorsque le zolpidem est pris simultanément avec de l'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central, et lorsqu'il est utilisé à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.
- La survenue de comportements anormaux pendant le sommeil (tels que le somnambulisme alimentaire abordé dans le présent article) au cours d'un traitement par psychotropes est **un effet**

**indésirable rare**, mais dont **les conséquences peuvent être graves**. Lorsque vous constatez un comportement anormal pendant le sommeil, il est conseillé d'envisager le rôle du médicament. Ceci est d'autant plus important que ce risque ne figure dans le RCP que de quelques-uns des médicaments cités dans cet article (zolpidem, oxybate, quétiapine).

## Sources

1 Somnambulismes d'origine médicamenteuse et troubles alimentaires pendant le sommeil. La Revue Prescrire 2023;43:194-195

2 Merino D et al. Medications as a trigger of sleep-related eating disorder: a disproportionate analysis. J Clin Med 2022; 11:3890

(doi: 10.3390/jcm11133890)

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Troubles sexuels et symptômes de sevrage aussi avec la vortioxétine

La vortioxétine est un antidépresseur exerçant surtout une activité sérotoninergique, ce qui l'apparente aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS). Les principaux effets indésirables sont : troubles gastro-intestinaux, rêves anormaux, vertiges et prurit. Il y a e.a. des notifications d'angioedème et d'urticaire, et des saignements (surtout au niveau de la peau et des muqueuses, p.ex. du système gastro-intestinal), et de syndrome sérotoninergique en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques.

Bien qu'il s'agisse d'effets indésirables classiques avec les antidépresseurs, le RCP des spécialités à base de vortioxétine ne mentionnait pas jusqu'à récemment le risque de troubles sexuels (sauf à des doses journalières de 20 mg, la dose maximale), ni le risque de symptômes de sevrage en cas d'arrêt.

Suite à la **réévaluation** par le comité européen de pharmacovigilance **PRAC** des données disponibles, **le RCP et la notice des médicaments contenant de la vortioxétine ont récemment été mis à jour** pour inclure le risque de **troubles sexuels, y compris à dose inférieure à 20 mg**, et de **symptômes de sevrage**.

### Troubles sexuels

- Des cas de troubles sexuels ont été rapportés après commercialisation de la vortioxétine (pas de fréquence rapportée). Cela concerne des patients traités à la posologie de 20 mg par jour, mais aussi à des doses plus faibles (5-10 mg par jour). Les troubles sexuels les plus fréquemment rapportés dans les rapports de cas sont : diminution de la libido, troubles érectiles et troubles sexuels (sans autre précision). Ceci correspond aux troubles sexuels bien connus avec les ISRS et les ISRN [voir aussi Folia mars 2020].

### Symptômes de sevrage

- Des cas de symptômes de sevrage après arrêt du traitement ont été rapportés après la commercialisation de la vortioxétine. Les symptômes sont très comparables à ceux des ISRS. Il s'agit de vertiges, céphalées, troubles sensoriels (incluant paresthésies et sensation de choc électrique), troubles du sommeil, nausées, vomissements, anxiété, irritabilité, agitation, fatigue et tremblements. Ces symptômes peuvent survenir dans la semaine suivant l'arrêt de la vortioxétine. La section "+ d'info" donne quelques détails d'une analyse rétrospective de dossiers de patients qui avaient arrêté la vortioxétine<sup>1</sup>. Chez 3% des patients, des symptômes de sevrage sont apparus. Vu le faible échantillon de l'étude et l'analyse de données obtenues rétrospectivement, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux préciser et quantifier ce risque.



Une analyse rétrospective de dossiers médicaux de 263 patients (> 18 ans) sous vortioxétine ayant arrêté leur traitement, a évalué le risque de symptômes de sevrage<sup>1</sup>. L'analyse a été publiée en 2021. Des symptômes de sevrage ont été observés chez 3% (n=8) des patients ayant arrêté la vortioxétine (progressivement chez 5 patients et brusquement chez 3 patients) après une durée de traitement comprise entre 71 et 375 jours (médiane : 272 jours). La durée médiane avant l'apparition des symptômes était de 3 jours après l'arrêt (intervalle : 1,25-4,75 jours). Chez 5 patients, les symptômes avaient disparu spontanément dans les 3 à 10 jours (médiane 7 jours). Les 3 autres patients ont repris la vortioxétine ce qui a entraîné une disparition rapide des symptômes. Les symptômes de sevrage les plus fréquents étaient instabilité émotionnelle, irritabilité, aggravation subite de l'humeur, nervosité et agitation. Vu le faible échantillon de l'étude et l'analyse de données obtenues rétrospectivement, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux préciser et quantifier ce risque.

- Afin de prévenir les symptômes de sevrage, une réduction progressive de la dose peut être indiquée. Le document multidisciplinaire "Afbouwen overige antidepressiva"<sup>2</sup> précise que pour la vortioxétine un arrêt progressif est souhaitable si le patient y donne la préférence ou en présence de facteurs de risque. Nous fournissons quelques détails et une proposition de schéma d'arrêt progressif dans la mise à jour de notre article « Lignes directrices pour un arrêt progressif des antidépresseurs » qui sera



publié prochainement.

## Commentaire du CBIP

Cette mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant de la vortioxétine illustre l'importance de la pharmacovigilance pour permettre de mieux préciser le profil de sécurité d'un médicament qui, au moment de sa commercialisation, se base surtout sur quelques études cliniques effectuées dans le cadre de l'autorisation du médicament [voir aussi Folia septembre 2020]. Les données de pharmacovigilance sur la vortioxétine confirment ce qui est mentionné dans le Répertoire (chapitre 10.3.5) : « *La vortioxétine ne présente pas de plus-value par rapport aux autres antidépresseurs. Des études comparatives avec les ISRS sont nécessaires pour mieux évaluer la place de la vortioxétine. Il n'existe pas d'études à long terme.* »

## Sources spécifiques :

1 Siwek M, Chrobak AA, Gorostowicz A, Krupa AJ, Dudek D. Withdrawal Symptoms Following Discontinuation of Vortioxetine- Retrospective Chart Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5). Doi: 10.3390/ph14050451

2 Document multidisciplinaire "Afbouwen overige antidepressiva (andere dan SSRI's en SNRI's)". Rédigé par la Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), la MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, la Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), la Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Mai 2023. Avec aussi une "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Voir site Web KNMP et site Web NHG.

## Noms de spécialités :

Vortioxetine : Brintellix® (voir Répertoire)

### Colophon

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

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

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

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.