Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUILLET 2020

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Nouveautés 2014 : état de la question 5 ans plus tard

Traitement antithrombotique chez les patients atteints de FA et de coronaropathie : qu'en est-il du traitement à long terme ?

En s'appuyant sur des données observationnelles, les guides de pratique clinique estiment que la monothérapie par anticoagulant oral suffit pour le traitement antithrombotique à long terme chez les patients atteints de fibrillation auriculaire *et* de coronaropathie. C'est ce que semble confirmer une première grande étude randomisée menée dans cette indication, mais en raison de ses limites méthodologiques, elle ne fournit que peu de preuves supplémentaires pour étayer cette recommandation.

BON À SAVOIR

COVID-19: Nouvelle application pour l'estimation du risque d'allongement de l'intervalle QT

COVID-19 et coagulopathie: qu'en est-il des patients en ambulatoire ? [mise à jour du communiqué du 30/04/2020]

COVID-19: l'hydroxychloroquine s'est avérée inefficace comme prophylaxie post-exposition dans une étude randomisée

COVID-19 : une étude non encore publiée signale une baisse de la mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés gravement malades traités par la dexaméthasone

COVID-19: Le CBIP met encore plus l'accent sur les études réalisées en pratique ambulatoire

COVID-19: soins psychologiques de première ligne temporairement remboursés pour tous les âges

Souhaitez-vous encore recevoir une version imprimée du Répertoire en 2021 ?

AUDITORIUM

Nouveau type d'e-learning dans notre Auditorium : le Quiz Médication

INFORMATIONS RÉCENTES: juin 2020

Nouveautés en première ligne
- alvérine + siméticone (Simalviane®)
- pholcodine (Pholco-méréprine mono®)

Nouveautés en médecine spécialisée
- dupilumab (Dupixent®,▼)
- mercaptamine à usage ophtalmique (Cystadrops®)
- urofollitropine (Fostimon®)
- phénobarbital injectable (Phénobarbital sodium® Sterop)
- thiosulfate de sodium (Thiosulfate de sodium® Sterop)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- Association contre la toux (Pholco-Méréprine®)
- butylhyoscine suppositoire (Buscopan® supp.)
- clindamycine sirop (Dalacin C® sirop susp.)

Autres modifications

- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Une évaluation européenne conclut que l'ibuprofène et le kétoprofène peuvent masquer des symptômes liés à une infection

L'ibuprofène et le kétoprofène peuvent masquer certains symptômes liés à une infection, et en aggraver ainsi le pronostic. Ce risque a surtout été observé dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté et de complications bactériennes de la varicelle. C'est ce que conclut une analyse du PRAC de l'Agence européenne des médicaments.

Ce mois-ci dans les Folia

Comme chaque année, nous actualisons l'analyse du rapport bénéfice/risque des médicaments mis sur le marché il y a cinq ans, en particulier des médicaments utilisés en pratique ambulatoire. Peu de ces médicaments constituent un apport thérapeutique significatif en pratique ambulatoire, par rapport aux autres possibilités existantes.

Dans ce numéro des Folia, nous discutons du traitement anti-thrombotique à long terme chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et de coronaropathie. Nous commentons aussi un rapport européen qui rappelle que les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent masquer les symptômes d'une infection.

Le problème majeur de santé publique que constitue la pandémie au COVID-19 nous a conduit évidemment à discuter de divers aspects de cette infection et de son traitement, dorénavant essentiellement en pratique ambulatoire. Notre travail repose beaucoup sur l'analyse de la littérature médicale. Le retrait récent de deux publications dans des revues de référence, pour des raisons méthodologiques, nous a interpellé, comme furent interpellées les communautés scientifiques et médicales et les autorités de santé dans le monde. Cet incident éditorial grave, que certains qualifient de fraude, nous rappelle que même face à des publications dans des revues prestigieuses, une interprétation rigoureuse et prudente s'impose. Il est certain que les procédures de contrôle des publications et des sources de données (examen par les pairs) doivent continuer à répondre à des exigences de qualité élevées, même en cette période de pandémie COVID-19, car ces publications orientent les décisions thérapeutiques.
Dans le présent numéro, nous publions les communiqués « Bon à savoir » relatifs au COVID-19 parus entre le 27 mai et le 25 juin.

Nouveautés 2014 : état de la question 5 ans plus tard

Le présent article propose une mise à jour des connaissances concernant le profil d'efficacité et d'innocuité d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2014. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés :

Cliquez ici pour aller directement à l'article.

Vitis vinifera
Le CBIP estime que la place du Vitis vinifera dans le traitement de l'insuffisance veineuse est très limitée.

Aclidinium
Le CBIP estime que l'aclidinium ne présente pas de plus-value par rapport aux autres LAMAs dans la prise en charge de BPCO, et que son profil de sécurité cardiovasculaire doit encore être précisé.

Glycopyrronium + indacatérol
Le CBIP estime que l'association glycopyrronium + indacatérol semble similaire aux autres associations LAMA + LABA en termes d'efficacité et d'innocuité.

Fluticasone + vilantérol
Le CBIP estime que, pour l'asthme comme pour la BPCO, il n'y a pas d'argument pour préférer l'association fluticasone + vilantérol aux autres associations CSI + LABA.

Exénatide en administration hebdomadaire
Le CBIP estime que l'exénatide en administration hebdomadaire ne présente pas d'avantage clair par rapport aux autres incrétinomimétiques. Les données comparatives directes entre les formes quotidiennes et hebdomadaires portant sur des critères pertinents sur le plan clinique font défaut.

Alogliptine
Le CBIP estime que l'alogliptine, une gliptine (ou inhibiteur de la DPP-4) ne présente pas de plus-value par rapport aux autres molécules de sa classe. Les données de qualité comparatives directes entre les différentes molécules disponibles dans le traitement du diabète sur des critères cliniques font défaut.

Canagliflozine
Le CBIP estime qu'il est difficile de départager la canagliflozine au sein de la classe des gliflozines. Les résultats encourageants (bénéfice cardiovasculaire et rénal chez des patients à haut risque) montrés avec certaines gliflozines, ne doivent pas faire perdre de vue les risques potentiellement sérieux qui y sont associés (amputations, acidocétose, gangrène de Fournier, hypovolémie).

Cimicifuga racemosa
Le CBIP estime que le Cimicifuga racemosa, proposé dans le traitement des plaintes liées à la ménopause, n'est pas à recommander.

Vitex agnus-castus
Le CBIP estime que la place du Vitex agnus-castus dans le traitement du syndrome prémenstruel est très limitée.

Solifénacine + tamsulosine
Le CBIP estime que l'association solifénacine + tamsulosine n'est pas conseillée : son efficacité n'est pas supérieure à un α1-bloquant en monothérapie et elle expose au risque d'effets indésirables des 2 molécules.

Avanafil
Le CBIP estime que l'avanafil n'est pas un premier choix dans la prise en charge des troubles de l'érection.

Nalmefène
Le CBIP estime que le nalméfène n'a qu'une place très limitée dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, tout comme les autres médicaments utilisés dans ce cadre.

Vaccin contre le zona
Le CBIP estime que, 5 ans après la commercialisation de Zostavax®, il reste difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être encouragée, compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin, de la durée de protection relativement courte et du coût élevé du vaccin.

Clindamycine + trétinoïne
Le CBIP estime que l'association fixe clindamycine + trétinoïne a une place dans le traitement de l'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, lorsque le traitement non antibiotique local (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde) n'est pas suffisamment efficace. Par contre, l'association fixe des deux traitements permet d'améliorer l'observance thérapeutique.

Brimonidine
Le CBIP estime que la brimonidine n'apporte qu'une amélioration temporaire de l'érythème facial et qu'il s'agit donc d'un traitement purement symptomatique. Il n'est pas suffisamment clair si les avantages d'un tel traitement l'emportent sur les inconvénients potentiels.

Camellia sinensis
Le CBIP estime que la pommade à base d'extrait sec de Camellia sinensis a une place limitée comme alternative à l'application locale d'imiquimod chez les patients qui souhaitent un autotraitement des condylomes acuminés (verrues anogénitales).

Ivacaftor
Le CBIP estime que ce premier médicament utilisé pour certaines formes de mucoviscidose, donne en monothérapie un bénéfice limité dans certaines mutations génétiques.

Vitis vinifera (Antistax®): chapitre 1.11.

Un **extrait sec de Vitis vinifera** (syn. vigne rouge ; **Antistax®**), qui était déjà disponible depuis plusieurs années sous forme de complément alimentaire, a été enregistré il y a 5 ans comme médicament pour le traitement de l'insuffisance veineuse chronique (sur la base d'un *well established use*, voir Folia d'avril 2011). Ces dernières années, aucune nouvelle preuve n'a été publiée concernant l'efficacité et l'innocuité du Vitis vinifera.
Les seules données dont nous disposons actuellement sont des données contradictoires concernant une efficacité modeste, tout au plus temporaire, sur l'œdème des membres inférieurs et les symptômes d'insuffisance veineuse. Tout comme pour les autres veinotropes, il n'existe pas de preuves d'efficacité à long terme sur les symptômes ou l'évolution de l'insuffisance veineuse (voir Folia de novembre 2014).
Le CBIP est d'avis que la place du Vitis vinifera dans le traitement de l'insuffisance veineuse est très limitée. En cas de forte gêne malgré la prise de mesures non médicamenteuses (le port de bas de contention p.ex.), un traitement de courte durée peut être essayé.

Aclidinium (Bretaris® ▼): chapitre 4.1.2.2.

L'aclidinium est un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) ayant pour indication dans le RCP le traitement d'entretien de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
Les données publiées depuis sa commercialisation montrent qu'il diminue le risque d'exacerbations nécessitant une hospitalisation, mais n'a pas d'influence sur l'évolution de la maladie, ni sur la mortalité. Son profil d'efficacité clinique et d'innocuité semble similaire au tiotropium. On ne dispose pas de données de comparaison avec les β2-mimétiques à longue durée d'action (long-acting β2-agonist : LABA), ni avec d'autres LAMAs.
Une étude de sécurité cardiovasculaire menée chez des patients à haut risque cardiovasculaire a été publiée en 2019 et conclut à une sécurité globalement comparable au placebo. Cependant, les décès d'origine cardiovasculaire ont été plus nombreux sous aclidinium.
Le CBIP estime que l'aclidinium ne présente pas de plus-value par rapport aux autres LAMAs dans la prise en charge de BPCO [voir Répertoire chapitre 4.1. et Folia juin 2018], et que son profil de sécurité cardiovasculaire doit encore être précisé. Il doit être administré deux fois par jour, alors que les autres LAMAs ne nécessitent qu'une dose quotidienne[1-6].

Glycopyrronium + indacatérol (Ultibro®): chapitre 4.1.3.

Ultibro® est une association fixe de glycopyrronium, un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) et d'indacatérol, un β_2-mimétique à longue durée d'action (long-acting β_2-agonist : LABA). Il a pour indication dans le RCP le traitement de la bronchopneumopathie obstructive (BPCO). Depuis sa commercialisation, une étude réalisée chez des patients présentant une BPCO modérée à sévère avec au moins une exacerbation l'année précédente a montré un avantage de l'association glycopyrronium+ indacatérol sur l'association salmétérol (LABA) + fluticasone (corticostéroïde inhalé : CSI), avec globalement moins d'exacerbations et de pneumonies. Il n'y avait par contre pas de différence concernant les exacerbations sévères ou la mortalité[1]. Des résultats similaires ont été obtenus dans une revue systématique comparant les associations LABA + LAMA aux CSI + LABA[2]. Pour les patients présentant des symptômes de BPCO sévères et à haut risque d'exacerbations, une association LABA + LAMA peut être utilisée en cas d'efficacité insuffisante d'un des composés pris en monothérapie. Le bénéfice est cependant assez faible [voir aussi Folia juin 2018 BPCO].
Il n'y a pas d'études comparatives directes entre ces différentes associations de LABA + LAMA. Des comparaisons indirectes ne semblent pas montrer de différence d'efficacité sur des critères spirométriques ou cliniques[3]. **Le CBIP estime** que l'association glycopyrronium + indacatérol semble similaire aux autres associations LAMA + LABA en termes d'efficacité et d'innocuité. Des données comparatives directes font cependant défaut.

Fluticason + vilantérol (Relvar®): chapitre 4.1.5.

Le Relvar® est une association fixe de fluticasone (corticostéroïde inhalé : CSI) et de vilantérol (β_2-mimétique à longue durée d'action ou long-acting β_2-agonist : LABA). Il a comme indication dans le RCP le traitement continue de l'asthme, à partir de l'âge de 12 ans, lorsqu'une association CSI + LABA est justifiée. Il a aussi comme indication le traitement de la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) chez les adultes dont le VEMS est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. Cette association n'est pas indiquée pour le traitement d'appoint (à la demande) de l'asthme.
Dans l'asthme comme dans la BPCO, l'association fluticasone + vilantérol semble légèrement plus efficace qu'une monothérapie, mais pas plus efficace que les autres associations CSI + LABA. Quand, dans les essais cliniques, des différences d'efficacité sont mentionnées, elles ne sont pas cliniquement pertinentes[1-7].
Différentes études ont rapporté des données de sécurité concernant cette association dans la BPCO :
- Les données concernant le risque de pneumonies ne sont pas univoques[2,6].
- Une étude a trouvé un risque augmenté, bien que non significatif, de décès par cancers et de décès toutes causes avec cette association par rapport à des soins usuels[6,8].
- Une étude de sécurité cardiovasculaire (SUMMIT) a été réalisée chez des patients présentant une BPCO modérée avec des facteurs de risque ou des antécédents cardiovasculaires, suivis pendant 3 ans. Cette étude a comparé l'association fluticasone + vilantérol à la fluticasone, au vilantérol et au placebo. Sur le critère primaire de « mortalité toutes causes », et le critère secondaire composite « événements cardiovasculaires », il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les différents groupes de traitement. Dans cette étude, le nombre de pneumonies était légèrement inférieur dans le groupe vilantérol seul[9].
Le CBIP estime que, pour l'asthme comme pour la BPCO, il n'y a pas d'argument pour préférer l'association fluticasone + vilantérol aux autres associations CSI + LABA. Bien qu'elle soit la seule association proposée en une prise par jour, il n'est pas prouvé que ceci améliore l'observance thérapeutique et l'efficacité. Dans l'asthme, les associations CSI + LABA sont un premier choix à partir de l'âge de 12 ans lorsqu'un CSI en continu à faible dose n'est pas suffisant. Dans la BPCO, les associations CSI + LABA n'ont plus qu'une place limitée, et principalement chez les patients présentant un syndrome de chevauchement asthme-BPCO (voir Folia juin 2018).

Exénatide hebdomadaire (Bydureon®): chapitre 5.1.6.

Le CBIP est d'avis que l'exénatide hebdomadaire ne présente pas d'avantage clair par rapport aux autres molécules de sa classe, les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques). L'évaluation cardio-vasculaire, publiée depuis, semble neutre. Une meilleure acceptabilité pour la patient d'une forme hebdomadaire est un élément positif. Néanmoins, la qualité des données comparatives directes entre les analogues du GLP-1, ne permet pas de dégager une molécule, ni un schéma d'administration (quotidien ou hebdomadaire) supérieur à un autre.

Indications initiales et actuelles

L'exénatide hebdomadaire appartient à la classe thérapeutique des analogues du GLP-1 (ou incrétinomimétiques). Depuis son arrivée sur le marché, il n'a pas fait l'objet d'une modification de son indication (RCP). Il est proposé, toujours en association à d'autres médicaments, comme traitement de seconde ou troisième intention dans le diabète de type 2 (voir Folia mai 2019). De nombreuses études ont été publiées ces 5 dernières années, tant à propos de l'exénatide hebdomadaire que de la classe des analogues du GLP-1, apportant quelques informations complémentaires.

Etat de la question concernant l'efficacité et la sécurité

En terme d'efficacité, l'étude EXSCEL montre un profil neutre de l'exénatide hebdomadaire sur les complications cardiovasculaires, par rapport au placebo, après 3 ans, chez des patients à haut risque cardiovasculaire (pas de bénéfice mais pas de risque accru non plus)[1].
En terme de sécurité, il n'y a pas de données spécifiques à l'exénatide hebdomadaire. Néanmoins,

plusieurs éléments sont à citer. Ils concernent la classe des analogues du GLP1 en général. À côté des effets indésirables déjà cités dans le répertoire commenté des médicaments, l'attention a été attirée ces dernières années sur certains nouveaux problèmes, parmi lesquels un risque accru de lithiase vésiculaire en cas de perte de poids rapide.

- Lors de l'association à une insuline basale, la réduction de la dose d'insuline basale (nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie) doit se faire prudemment. En effet, des cas d'acidocétose diabétique ont été notifiés, en lien avec une réduction trop rapide des doses d'insuline[2].
- Si une pancréatite survient lors d'un traitement avec un analogue du GLP-1, ceux-ci ne peuvent plus être utilisé ultérieurement[2].
- Un risque accru de lithiases des voies biliaires et un risque triplé d'obstructions intestinales est évoqué avec les analogues du GLP1 (données épidémiologiques ou de pharmacovigilance)[3,4]. L'hypothèse serait que ce risque est lié à l'effet de ralentissement de la motilité intestinale. Pour le risque de lithiase, l'effet sur le poids (réduction) pourrait également jouer un rôle. Une perte de poids rapide chez un patient donné justifie la prudence.
- Risque de cancer : données épidémiologiques rassurantes[5,6] avec les analogues du GLP1 les plus anciens (dont exénatide biquotidienne) quant au risque de cancer (sein, pancréas). Une étude épidémiologique plus récente, évoque un possible risque accru de cancer des voies biliaires avec les analogues du GLP1 (augmentation non significative), en comparaison aux autres traitements « add-on » dans le diabète[7].

Positionnement du CBIP

La qualité des données comparatives directes entre les analogues du GLP-1, ne permet pas de dégager une molécule qui serait supérieure à une autre au sein de la classe. Les molécules à longue durée d'action (dulaglutide, exénatide hebdomadaire et sémaglutide) semblent associées à moins d'effets indésirables gastro-intestinaux, mais plus de réactions au site d'injection. L'exénatide hebdomadaire persiste dans l'organisme jusqu'à 10 semaines après son arrêt, ce qui rend la gestion des effets indésirables plus difficile et doit être mis en balance avec l'avantage potentiel concernant la compliance[8].

Alogliptine (Vipidia®): chapitre 5.1.7.

Le CBIP est d'avis que l'alogliptine, un « me-too » au sein de sa classe, ne présente pas de plus-value par rapport aux autres gliptines. Des données prouvant un bénéfice des gliptines sur des critères cliniques (dont les complications cardiovasculaire et rénales) dans le diabète font défaut. Ceci empêche encore à l'heure actuelle un positionnement clair des gliptines. Une fois le patient insuffisamment contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques et la metformine seule, la plupart des guides de pratiques proposent une bithérapie, avec un choix entre diverses molécules à associer à la metformine, parmi lesquelles les gliptines. Ce choix est majoritairement guidé par le profil du patient et la différence en terme d'effets indésirables entre les différentes classes.

Indications initiales et actuelle

L'alogliptine est un antidiabétique appartenant à la classe des gliptines (inhibiteurs de la DPP4). Son indication n'a pas changé depuis sa commercialisation.

Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuit

Au moment de son arrivée sur le marché, nous savions déjà, que l'alogliptine exerçait une action hypoglycémiante modeste, sans augmenter le risque d'hypoglycémies ni le risque de complications cardiovasculaires [voir Folia novembre 2014]. Les données publiées depuis sont majoritairement concentrées sur la sécurité des gliptines, en particulier sur le risque d'insuffisance cardiaque. Les données sont rassurantes à ce propos, néanmoins un suivi rapproché reste de mise chez les patients avec insuffisance cardiaque existante[1].

Des craintes avaient surgi suite à la publication de l'étude de sécurité cardiovasculaire SAVOR-TIMI où l'usage d'une autre gliptine, la saxagliptine, en traitement « add-on », était associé à un risque significativement accru d'hospitalisation pour décompensation cardiaque en comparaison au placebo (augmentation relative du risque de 27%)[2]. L'ensemble des données issues d'autres études randomisées n'a pas confirmé ce risque accru d'insuffisance cardiaque avec les gliptines, en ce compris l'alogliptine[3-5]. Une revue systématique avec méta-analyse de données tant observationnelles que randomisées évoque néanmoins un risque possiblement accru d'insuffisance cardiaque associé à l'usage de gliptines (dont l'alogliptine), en particulier chez des patients avec antécédents ou multiples facteurs de risque cardiovasculaires[6]. La prudence et un suivi rapproché restent de mise, en particulier chez les patients avec insuffisance cardiaque existante[1].

Des données de pharmacovigilance montrent un risque accru d'obstructions intestinales avec la classe des incrétines (càd les gliptines et les analogues du GLP1) en comparaison aux autres traitement dans le diabète, il serait de l'ordre de 9 fois plus grand avec les gliptines[7]. Les données sont rassurantes à propos du risque de cancer du pancréas[8]. Par contre, des données épidémiologiques récentes évoquent un risque augmenté (HR = 1,77 avec IC à 95% de 1,04 à 3,01) de cholangiocarcinome en lien avec l'usage des gliptines en comparaison aux autres traitements add-on dans le diabète[9].

Canagliflozine (Invokana®): chapitre 5.1.8.

Il est difficile de départager la canagliflozine au sein de des gliflozines. La canagliflozine est la seule à avoir apporté la preuve de son efficacité sur la néphropathie diabétique, chez des diabétiques avec macroalbuminurie (voir Folia d'octobre 2019), mais c'est également avec la canagliflozine que le risque d'amputations est le plus marqué (voir Folia de août 2017 et Folia de juin 2020). Les bénéfices encourageants montrés avec les gliflozines (bénéfice cardiovasculaire et rénal) dans des populations à haut risque ne doivent pas faire perdre de vue les risques potentiellement sérieux qui y sont associés (amputations, acidocétose, gangrène de Fournier, hypovolémie). Il ne faut pas oublier non plus que le bénéfice cardiovasculaire des gliflozines n'a pas été retrouvé dans des populations sans antécédents cardiovasculaires (voir Folia de mars 2019). La place des gliflozines dans le diabète devra encore se préciser dans les prochaines années, le recul étant encore très court pour une évaluation complète d'un traitement qui doit se donner à vie.

La canagliflozine est un antidiabétique appartenant à la classe des gliflozines (inhibiteurs du SGLT2). Il s'agissait de la première gliflozine commercialisée en Belgique en décembre 2014. Depuis 2015, de nombreuses publications ont apporté des informations complémentaires à propos de la canagliflozine ainsi que des autres gliflozines arrivées entretemps sur le marché (empagliflozine, dapaglifozine, ertugliflozine).

Indications initiales et actuelles

La canagliflozine est enregistrée dans le diabète de type 2 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux ou à l'insuline et n'a pas fait l'objet d'extension de son indication depuis sa commercialisation il y a 5 ans.

Etat de la question concernant l'efficacité

Les données principales concernant l'efficacité de la canagliflozine sont issues des études randomisées contrôlées CANVAS[1] et CREDENCE[2].
L'étude CANVAS[1] montre un bénéfice cardiovasculaire modeste chez des patients majoritairement avec antécédents (ou à très haut risque) cardiovasculaire (voir Folia août 2017). Un bénéfice de la canagliflozine et des gliflozines en général sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque semble se dégager clairement (données issues des études de sécurité cardiovasculaire[1,3,4] et données épidémiologiques[5,6,7]), possiblement en lien avec leur mécanisme d'action et leur impact sur la diurèse, mais des études complémentaires sont nécessaires[8].

L'étude CREDENCE[2] montre un bénéfice rénal de la canagliflozine, chez des patients présentant une néphropathie au stade de la macroalbuminurie (voir Folia de octobre 2019). Une méta-analyse[9] évoque un bénéfice rénal dans une population plus large, mais des données complémentaires sont souhaitables.

Etat de la question concernant l'innocuité

Les amputations des membres inférieurs et la gangrène de Fournier, même si elles sont rares, ont un impact majeur sur le patient, ce qui justifie des précautions (voir Folia août 2017 et septembre 2019). Le risque d'amputations a fait l'objet d'analyses complémentaires. A ce jour, un risque accru est démontré avec la canagliflozine dans l'étude CANVAS[1] mais également avec l'ertugliflozine (voir Folia juin 2020).
Une analyse post-hoc des données de l'étude CANVAS évoque un risque d'amputations plus marqué en présence d'antécédents cardiovasculaires, en comparaison aux patients en prévention primaire[13].
Le risque d'acidocétose diabétique atypique (càd sans hyperglycémie marquée) ainsi que l'effet sur la diurèse avec risque de déplétion volémique, d'hypotension orthostatique et de chutes justifie la prudence chez les patients fragilisés, en particulier les personnes âgées et dans les situations aigues. Cela justifie également l'arrêt préalable à toute intervention chirurgicale[10,11].
Le risque accru de fracture associé à l'usage de la canagliflozine semble surtout concerner les patients plus âgés, et pourrait être lié à une diminution de la densité minérale osseuse[12].

Positionnement et avis du CBIP

Les glifozines

Le bénéfice cardiovasculaire et rénal des gliflozines semble univoque dans les études cliniques publiées, mais les populations évaluées sont très sélectionnées. Le bénéfice cardiovasculaire reste modeste, semble limité aux patients avec antécédents cardiovasculaires et le bénéfice rénal doit encore être précisé. Sans compter que les alertes de sécurité justifient la prudence.

Nous constatons une variabilité entre les recommandations de pratique clinique récentes à propos de la place à donner à cette classe thérapeutique.

- ADA/EASD en 2018 (*American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*)[14], se focalise sur les bénéfices démontrés avec les gliflozines et positionne cette classe thérapeutique de façon privilégiée (avec la classe des analogues du GLP-1), dès la seconde étape de traitement dans le diabète, dès lors que le patient présente un antécédant cardiovasculaire et/ou une néphropathie diabétique, ou que le risque d'hypoglycémies et/ou d'effet sur le poids est prépondérant. Les sulfamidés hypoglycémiants sont mis de côté (voir Folia mai 2019).
- NHG en 2018 (*Nederlands Huisartsen Genootschap*)[15], insiste sur les risques des gliflozines, qui sont multiples et potentiellement sérieux, et débouchent sur une balance bénéfice/risque défavorable. Les gliflozines ne font pas partie des options sélectionnées.
- NICE en 2019 (*National Institute for health and Care Excellence*)[16], positionne les gliflozines dès la seconde étape de traitement, mais pas en premier choix. Les conditions de choix sont soit une intolérance ou une contre-indication à un sulfamidé hypoglycémiant, soit un risque particulier d'hypoglycémie ou de ses conséquences. Les antécédents cardiovasculaires ou la néphropathie ne font pas partie des critères pour une sélection.

La canagliflozine

Il est difficile de départager clairement la canagliflozine au sein de la classe des gliflozines. Le bénéfice cardiovasculaire semble plus marqué avec la canagliflozine et l'empagliflozine qu'avec la dapagliflozine (voir Folia mai 2019) et le risque d'amputations est le plus marqué avec la canagliflozine (voir Folia août 2017). Le profil des patients inclus dans ces études pourrait, au moins en partie, expliquer les différences. Un bénéfice rénal, n'est démontré à ce stade qu'avec la canagliflozine.
Le CBIP est d'avis que la canagliflozine ne présente pas d'avantages majeurs en comparaison aux autres molécules de sa classe.

Cimicifuga racemosa (Donafyta Meno®): chapitre 6.3.7.

Le CBIP reste d'avis que le *Cimicifuga racemosa*, proposé dans le traitement des plaintes liées à la ménopause, n'est pas à recommander. Les preuves d'efficacité sont limitées. Une méta-analyse (2016 ; n=501)[1] ne permet toujours pas de conclure que le *Cimicifuga racemosa* est plus efficace qu'un placebo dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause. De plus, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a signalé un risque d'atteintes hépatiques graves[2,3], des réactions allergiques et des troubles gastro-intestinaux. La balance bénéfice/risque du *Cimicifuga racemosa* est donc défavorable.

Vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®): chapitre 6.9.

Le CBIP reste d'avis que la place du *Vitex agnus-castus* dans le traitement du syndrome prémenstruel est très limitée. Les nouvelles études publiées sont de faible qualité et ne permettent pas de conclure que le *Vitex agnus-castus* est plus efficace qu'un placebo.[1,2] Le CBIP rappelle qu'en raison des effets dopaminergiques et estrogéniques du *Vitex agnus-castus*, des interactions avec des agonistes et antagonistes dopaminergiques, des estrogènes et des antiestrogènes ne peuvent être exclues. De plus, la prudence s'impose chez les patientes qui présentent ou qui ont des antécédents de tumeurs estrogénodépendantes ou de troubles hypothalamo-hypophysaires (p.ex. prolactinome). Le *Vitex agnus-castus* est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Solifénacine + tamsulosine (Vesomni®): chapitre 7.2.3.

Le Vesomni®est une association fixe de solifénacine (anticholinergique) et de tamsulosine (α_1-bloquant) ayant pour indication dans le RCP le traitement d'hypertrophie prostatique bénigne répondant de manière inadéquate sous monothérapie.
En 2014, il n'y avait pas de preuve de supériorité de l'association de ces 2 principes actifs par rapport à un α_1-bloquant en monothérapie sur les plaintes urinaires. Depuis lors, il n'y a pas eu de nouvelle étude montrant une différence d'efficacité cliniquement pertinentes. Le profil d'innocuité est celui des deux molécules, avec entre autres des effets anticholinergiques.
Le CBIP estime que l'association solifénacine + tamsulosine n'est pas conseillée : son efficacité n'est pas supérieure à un α_1-bloquant en monothérapie et elle expose au risque d'effets indésirables des 2 molécules. De plus, une telle association fixe ne permet pas d'adaptation de la posologie pour chacun des composants.[1,2]

Avanafil (Spedra®): chapitre 7.3.1.

L'avanafil (Spedra®) est un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 ayant pour indication les troubles de l'érection. Depuis sa mise sur le marché, il n'y a toujours pas eu d'études comparatives avec les autres molécules de sa classe thérapeutique. Son profil d'innocuité semble similaire.
Le CBIP estime que l'avanafil n'est pas un premier choix dans la prise en charge des troubles de l'érection : il ne présente pas de plus-value, et il est nettement plus cher que la plupart des autres molécules de sa classe.[1,2]

Nalméfène (Selincro®): chapitre 10.5.1.

Le nalméfène (Selincro®) est utilisé pour réduire la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants.[1,2] En 2014, nous avions signalé que les preuves d'efficacité du nalméfène par rapport au placebo étaient limitées (une réduction de moins de 2 jours par mois pour le nombre de jours de forte consommation d'alcool) et que l'on ne disposait pas d'études comparatives avec d'autres traitements de l'alcoolodépendance. Une méta-analyse qui évalue les différentes approches médicamenteuses confirme la supériorité limitée du nalméfène par rapport au placebo mais signale que les études ont des taux d'abandon élevés et que les effets indésirables surviennent assez fréquemment.[3] **Le CBIP reste d'avis** que le nalméfène n'a qu'une place très limitée dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, tout comme les autres médicaments utilisés dans ce cadre, et que la prise en charge psychosociale reste primordiale.

- En 2014, nous disposions de 2 RCT avec un taux d'abandon élevé sur 6 mois ; on y constatait une réduction de moins de 2 jours par mois sur le nombre de jours de forte consommation d'alcool (voir Folia de juin 2014).
- En 2018, une synthèse méthodique (Palpacuer C. et al.) a été publiée, incluant des méta-analyses de RCT en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité du nalméfène, de la naltrexone, de l'acamprosate, du baclofène et du topiramate par rapport au placebo (« méta-analyse directe ») et à les comparer entre eux (« méta-analyse en réseau »).[3] Le critère d'évaluation primaire était la consommation totale d'alcool. Des données ont également été recueillies sur les effets indésirables (potentiellement graves), le taux d'abandon et la mortalité.
- La synthèse méthodique a inclus 32 RCT en double aveugle portant sur 6.036 participants. Aucune étude n'a comparé le nalméfène, la naltrexone, l'acamprosate, le baclofène et le topiramate entre eux. Dans 81 % des études, il y avait un risque de données incomplètes, et dans 53 % des cas un risque de mention sélective des résultats.
- Il ressort des résultats de la *méta-analyse directe* que le nalméfène avait un effet légèrement plus important que le placebo sur la consommation totale d'alcool (TAC) (*standard mean deviation* = -0,19 ; IC à 95% = -0,29 à -0,10), mais qu'il était associé à un plus grand taux d'abandon. Un risque plus élevé d'effets indésirables a également été constaté avec le nalméfène (RC = 2,00 ; IC à 95% = 1,52 à 2,65). Aucune étude n'a été trouvée ayant comparé directement le nalméfène avec une autre option médicamenteuse.
- En l'absence d'études comparatives directes, les médicaments ont été comparés entre eux de manière indirecte en s'appuyant sur des études ayant comparé chaque médicament avec un placebo. Dans cette *méta-analyse en réseau*, le topiramate se révélait supérieur au nalméfène, à la naltrexone et à l'acamprosate – ces derniers ayant un profil d'efficacité similaire.
- Les effets indésirables du nalméfène sont comparables à ceux de la naltrexone : insomnie, céphalées, vertiges et nausées. Plus rarement des hallucinations et de la confusion. En 2017, la diarrhée a été ajoutée comme effet indésirable dans le RCP, en 2018 les myalgies.[2,4]
- Le nalméfène peut affecter la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines.
- Les auteurs concluent qu'il n'existe pas de preuves scientifiques solides en faveur de l'utilité du nalméfène, de la naltrexone, de l'acamprosate, du baclofène (usage *off-label*) ou du topiramate (usage *off-label*) pour lutter contre la consommation problématique d'alcool chez les patients alcoolodépendants. Dans quelques études, certains traitements seraient associés à une diminution légère à modérée de la consommation d'alcool, mais il s'agit d'études présentant un risque élevé de biais. Aucune étude ne constate un effet positif sur les indicateurs de santé plus généraux (tels que l'abstinence d'alcool, ...).

Vaccin contre le zona (Zostavax®): chapitre 12.1.1.9.

Le vaccin Zostavax®, à virus vivant atténué, a pour indication dans le RCP la prévention de l'herpès zoster et des névralgies post-herpétiques chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Dans les premières années suivant l'administration, la vaccination réduit le risque d'herpès zoster d'environ 50 %, mais le bénéfice est limité en chiffres absolus (étude chez des plus de 60 ans). Des études de suivi révèlent que 8 ans après la vaccination, la protection contre l'herpès zoster n'est plus que de 20 à 30% maximum, voire qu'elle a complètement disparu. Quelques cas ont été rapportés d'herpès zoster à issue fatale, suite à l'administration de Zostavax® à des patients immunodéprimés, ce qui renforce la contre-indication pour ce groupe. Zostavax® et le vaccin antipneumococcique 23-valent peuvent être administrés en même temps, contrairement à ce qui avait été recommandé il y a 5 ans. Dans le monde entier, les avis sur la vaccination contre le zona varient, mais le vaccin recombinant contre le zona (Shingrix®, non disponible en Belgique) bénéficie d'évaluations plus favorables que Zostavax®. Le Conseil supérieur de la santé en Belgique ne recommande la vaccination systématique dans aucune tranche d'âge.
Le CBIP estime que l'avis publié sur Zostavax® dans les Folia d'avril 2018 reste inchangé en 2020 : « *Compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin, de la durée de protection relativement courte et du coût élevé, il est difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être encouragée. Alors que le groupe des personnes âgées de plus de 80 ans est le plus invalidé par le zona, l'efficacité du vaccin pour ce groupe est mal documentée, mais si l'on vaccine à un âge plus jeune, il est fort probable que la protection ait disparu au moment où elle s'avère le plus nécessaire.* »[1-16]

Indications initiales et actuelles

L'indication de Zostavax® n'a pas changé depuis sa commercialisation en 2014. L'indication figurant dans le RCP est la suivante : « la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) » chez les personnes de 50 ans et plus.[1,2] Le schéma de vaccination consiste en une seule injection sous-cutanée. Le vaccin coûte 137,40 euros (non remboursé ; situation au 01/06/20).

État de la question concernant l'efficacité

- Nous n'avons trouvé aucune nouvelle étude randomisée contrôlée par placebo avec Zostavax®.
- La *Cochrane Review* (mise à jour 2019) sur les vaccins en prévention de l'herpès zoster chez les personnes âgées[3] rapporte pour Zostavax® une **protection contre l'herpès zoster jusqu'à 3 ans après la vaccination**. C'est la durée du suivi dans la publication originale de la *Shingles Prevention Study* (2005), menée auprès de 38.546 personnes de plus de 60 ans. Après un suivi de 3 ans, une réduction de 51% de l'incidence de l'herpès zoster a été constatée par rapport au placebo (soit une protection de 51%). En chiffres absolus, cela signifie une réduction de 2% après 3 ans (33/1.000 contre 16/1.000), autrement dit : 50 personnes de plus de 60 ans devaient être vaccinées pour éviter 1 cas supplémentaire d'herpès zoster (Nombre de Sujets à Traiter ou NST = 50 après 3 ans) par rapport au placebo. La protection contre l'herpès zoster était nettement plus faible chez les plus de 70 ans que chez les personnes de 60 à 70 ans.
- Des **données de suivi à plus long terme** ont été publiées. Selon les auteurs de la *Cochrane Review* (mise à jour 2019)[3] les données disponibles suggèrent que le vaccin protège en moyenne pendant 5 ans contre l'herpès zoster (sur la base de la *Short-Term Persistence Substudy* de la *Shingles Prevention Study*[4]), mais ils soulignent que ces données doivent être interprétées avec prudence. Des données de suivi, sur une période encore plus longue, de la *Shingles Prevention Study* (non prises en compte dans la *Cochrane Review* 2019), ainsi que quelques études observationnelles, montrent que la protection contre l'herpès zoster n'est plus que de 20 à 30 % maximum après 8 ans, voire qu'elle a complètement disparu.[5-9]
- La *Cochrane Review* (mise à jour 2019) ne traite que de la prévention de l'herpès zoster. Il existe une *Cochrane Review* de 2011[10] sur la vaccination en **prévention de la névralgie post-herpétique** (NPH, définie comme une névralgie persistant jusqu'à au moins 120 jours après l'apparition des éruptions cutanées), la seule étude incluse étant la *Shingles Prevention Study.* Après un suivi de 3 ans, on a observé une diminution de l'incidence de la névralgie post-herpétique de 69% (soit une protection de 69%) par rapport au placebo. En chiffres absolus, cela signifie une diminution de 0,2% après 3 ans (3/1.000 contre 1/1.000, c'est-à-dire un NST = 500 après 3 ans). Les auteurs ont également cherché à

savoir s'il y avait une différence, parmi les personnes ayant développé un herpès zoster, en ce qui concerne l'apparition d'une NPH, entre les sujets vaccinés et non vaccinés. La différence (incidence respectivement 5,4 % et 8,4 % ; risque relatif de 0,69) n'était pas statistiquement significative. Les auteurs concluent que l'effet de Zostavax® sur l'apparition de la NPH est une conséquence de la protection contre l'herpès zoster, mais qu'il n'y a pas de preuve que Zostavax® protège contre la NPH une fois que l'herpès zoster s'est développé. Il a été suggéré que la protection contre la NPH durerait plus longtemps que celle contre l'herpès zoster, mais la qualité des preuves est faible et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer à ce sujet.[6,9]

- Il existe également un **vaccin recombinant contre le zona, Shingrix®**, dont le schéma de vaccination comprend 2 injections intramusculaires (schéma 0 – 2 à 6 mois) [***Note*** *: Shingrix® n'est pas commercialisé en Belgique (situation au 01/07/20). Aucune commercialisation n'est prévue avant 2023*]. Des comparaisons indirectes suggèrent que Shingrix® confère une plus grande protection contre l'herpès zoster que Zostavax® (au prix de davantage d'effets indésirables locaux). Seules des comparaisons directes permettraient de se prononcer à ce sujet. La question de savoir si Shingrix® offre une meilleure protection contre la névralgie post-herpétique que Zostavax® et s'il est plus efficace chez les personnes de plus de 70 ans, comme cela a été suggéré, nécessite davantage de recherches. Avec Shingrix®, le niveau de protection semble rester élevé pendant les quatre premières années suivant la vaccination, mais un suivi plus long est nécessaire.[3,7-9,11]

État de la question concernant l'innocuité

- Zostavax® est **contre-indiqué chez les patients immunodéprimés**. Trois rapports de cas[12-14] font état d'un herpès zoster à issue fatale, induit par la souche virale contenue dans le vaccin, après vaccination d'un patient immunodéprimé. Suite à ces rapports, cette contre-indication a été encore plus fortement soulignée dans le RCP de Zostavax®.
- Des **erreurs** ont été rapportées, Zostavax® (forte concentration de virus atténués) ayant été administré à des enfants, au lieu d'un vaccin contre la varicelle (Varilrix®, Varivax® : faible concentration de virus atténués)[15].
- Lors de la commercialisation de Zostavax®, l'administration de ce vaccin en même temps que le **vaccin antipneumococcique 23-valent** avait été déconseillée parce qu'une petite étude clinique avait montré une diminution de l'immunogénicité de Zostavax® en cas d'administration concomitante. Depuis, une étude de cohorte ne constate aucune différence en ce qui concerne l'incidence d'herpès zoster entre les personnes ayant reçu les deux vaccins en même temps (n = 16.532) et les personnes ayant reçu Zostavax® 1 mois à 1 an après le vaccin antipneumococcique 23-valent (n = 18.493). L'administration concomitante n'est plus déconseillée[1,2].

Avis en Belgique et dans le monde

- Le **Conseil supérieur de la santé** de Belgique (avis 2017)[8] ne recommande pas la vaccination systématique contre le zona chez l'adulte, mais indique que la vaccination « peut être envisagée » à l'échelle individuelle chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (ou à partir de l'âge de 50 ans si un traitement immunosuppresseur est prévu). Pour une discussion détaillée de cet avis, voir les Folia d'avril 2018.
- **Ailleurs dans le monde**, les avis sur la vaccination contre le zona varient.
  - Le Conseil de la santé des Pays-Bas[9] ne recommande pas la vaccination avec Zostavax®, mais dans son avis de 2019, il est favorable à la vaccination des personnes de plus de 60 ans avec le vaccin recombinant Shingrix® (voir plus haut, ce vaccin n'est pas non plus disponible aux Pays-Bas).
  - Au Royaume-Uni (seul Zostavax® disponible), en Australie[16] (seul Zostavax® disponible), aux États-Unis (Zostavax et Shingrix® disponibles) et au Canada (Zostavax et Shingrix® disponibles), la vaccination systématique contre le zona chez des personnes âgées est recommandée. Aux États-Unis et au Canada, Shingrix® constitue le premier choix.

Positionnement et avis du CBIP

- En raison du manque persistant de données concernant Zostavax® chez les plus de 80 ans et de sa courte durée de protection, le CBIP ne change rien en 2020 à sa position décrite dans les Folia d'avril 2018:

« Compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin [*Zostavax®*]*, de la durée de protection relativement courte et du coût élevé, il est difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être encouragée. Alors que le groupe des personnes âgées de plus de 80 ans est le plus invalidé par le zona, l'efficacité du vaccin pour ce groupe est mal documentée, mais si l'on vaccine à un âge plus jeune, il est fort probable que la protection ait disparu au moment où elle s'avère le plus nécessaire. La vaccination préalable à un traitement immunosuppresseur est une piste de réflexion intéressante, mais vu le manque de données concernant l'efficacité et le bénéfice concret en termes de prévention de formes sévères de zona, il est impossible de formuler une recommandation concrète. »*

Clindamycine + trétinoïne (Treclinax®): chapitre 15.5.6.

Le CBIP est d'avis que l'association fixe clindamycine + trétinoïne a une place dans le traitement de l'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, lorsque le traitement non antibiotique local (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde) n'est pas suffisamment efficace. Dans le traitement de l'acné, lorsqu'un antibiotique local est nécessaire, il est recommandé de toujours l'associer au peroxyde de benzoyle ou à un rétinoïde afin d'augmenter l'efficacité du traitement et de limiter les problèmes de résistance. L'association fixe ne permet pas l'ajustement des doses des différents composants.
La concentration de trétinoïne dans l'association fixe (0,025%) est celle recommandée dans le guide de pratique clinique du NHG chez les personnes à peau sensible ; de manière standard, le guide du NHG recommande une concentration de 0,05%, et chez les personnes à peau très sensible, une concentration de 0,01% ou une application tous les 2 jours. Un autre désavantage de cette association est que l'antibiotique risque d'être prescrit plus longtemps que recommandé (max. 4 mois). Par contre, l'association fixe des deux traitements permet d'améliorer l'observance thérapeutique.
Selon la BAPCOC (2019), l'antibiotique local de premier choix dans cette indication est la clindamycine 1%. La BAPCOC n'émet pas d'avis concernant la place de l'association fixe clindamycine + trétinoïne (voir BAPCOC 11.5.3.1.).[1-3]

Brimonidine (Mirvaso®) : chapitre 15.6.

Il n'existe pas de nouvelles données concernant l'efficacité de la **brimonidine à usage dermatologique** (**Mirvaso®**) dans le traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée. Elle n'a aucun effet sur les lésions inflammatoires et les télangiectasies.
En revanche, davantage de données ont été rapportées ces dernières années en ce qui concerne ses effets indésirables : surtout des exacerbations de la rosacée (qui surviennent chez 16% des patients lorsque le traitement n'est pas instauré de manière suffisamment progressive)[1-3] et une décoloration de la peau[4], mais aussi une dermatite allergique de contact. Très rarement, des effets indésirables systémiques (bradycardie, hypotension et vertiges, allergie et angiœdème) se produisent, dans la plupart des cas après application sur une peau irritée ou endommagée (y compris après un coup de soleil ou une thérapie au laser).[3,5-7]
De nombreuses interactions potentielles sont également signalées, notamment avec d'autres médicaments agissant sur le système adrénergique (sympathicomimétiques, clonidine, chlorpromazine, méthylphénidate), avec les médicaments antihypertenseurs et les dépresseurs du système nerveux central.[2,3,8] L'utilisation concomitante avec des antidépresseurs tricycliques, la miansérine et la mirtazapine est même contre-indiquée.[8]
Le CBIP est d'avis que la brimonidine n'apporte qu'une amélioration temporaire de l'érythème facial et qu'il s'agit donc d'un traitement purement symptomatique. Il n'est pas suffisamment clair si les avantages d'un tel traitement l'emportent sur les inconvénients potentiels. En présence de lésions inflammatoires, d'autres médicaments topiques doivent être utilisés, tels que le métronidazole ou l'acide azélaïque, bénéficiant d'un long recul d'utilisation[9], ou l'ivermectine, disponible également dans cette indication depuis quelques années.

Camellia sinensis (Veregen®): chapitre 15.12.

Il n'y a pas de nouvelles preuves concernant l'efficacité et l'innocuité d'une pommade à base d'**extrait sec de Camellia sinensis** (**Veregen®**) pour le traitement des condylomes acuminés (verrues anogénitales). À l'heure actuelle, son efficacité a donc seulement été démontrée par rapport à un placebo et aucune étude comparative n'a encore été réalisée avec d'autres traitements locaux (podophyllotoxine, imiquimod). Son utilisation figure dans plusieurs guides de pratique clinique comme option, à côté de la podophyllotoxine (non disponible en Belgique) et de l'imiquimod, sans qu'il y ait de préférence claire pour l'un de ces 3 traitements[1-3]. Selon La Revue Prescrire et le *Farmacotherapeutisch Kompas*, cette pommade ne constitue qu'un troisième choix, après la podophyllotoxine et l'imiquimod[4-5].
Il est préférable de ne pas utiliser cette pommade chez les femmes enceintes, les patients immunodéprimés et les patients atteints de troubles de la fonction hépatique. Les effets indésirables locaux sont fréquents et parfois graves. La pommade peut altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes.
Le CBIP est d'avis que la pommade à base d'extrait sec de Camellia sinensis a une place limitée comme alternative à l'application locale d'imiquimod chez les patients qui souhaitent un autotraitement des condylomes acuminés (verrues anogénitales).

Ivacaftor (Kalydeco®) : chapitre 20.3.

Ivacaftor (Kalydeco®) est un médicament orphelin. Il s'agit de la première molécule utilisée dans le traitement de base de la mucoviscidose associée à des mutations spécifiques du gène G551D codant pour la protéine CFTR et apparaissant dans 5% de tous les cas de mucoviscidose. Depuis 2014, les indications ont été élargies aux enfants de moins de 6 ans et à des mutations supplémentaires de la protéine CFTR. Une *Cochrane Review* de 2019 (Skilton et al) conclut que l'ivacaftor, en **monothérapie**, a un impact limité sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents, tels que la survie, la qualité de vie et la fonction pulmonaire, chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes atteints de mucoviscidose à mutation G551D.
Le CBIP émet la réserve suivante : en **monothérapie**, la place de l'ivacaftor n'est pas claire pour l'instant et un effet limité a seulement été prouvé sur la mucoviscidose à mutation G551D à partir de l'âge de 6 ans. Son coût élevé ainsi que les incertitudes quant aux effets indésirables à long terme sont à prendre en compte. En revanche, **en association à d'autres médicaments** (lumacaftor (association fixe ivacaftor + lumacaftor : Orkambi®) et tezacaftor (non disponible en Belgique au 20/06/2020)), il existe des indications d'un effet positif dans la mucoviscidose avec mutation F508del (la mutation la plus courante, dans environ 90% des cas), mais davantage d'études rigoureuses et un suivi plus long sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place exacte de ces associations[1-7].

Indications initiales et actuelles

L'ivacaftor (Kalydeco®) a été lancé sur le marché belge en 2014, pour le traitement des formes de mucoviscidose associées à la mutation G551D dans le gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), qui est impliquée dans la production du mucus (5% de tous les cas de mucoviscidose). Dans les études cliniques menées chez les patients porteurs de la mutation G551D, l'ivacaftor a entraîné une amélioration du VEMS et une diminution du nombre d'exacerbations des troubles pulmonaires, mais sans effet sur le nombre d'hospitalisations ou sur la nécessité de recourir à une antibiothérapie intraveineuse. Ses effets à long terme n'étant pas clairs, le CBIP concluait que la place de ce médicament orphelin restait incertaine.

Depuis son introduction, les indications d'ivacaftor (Kalydeco®) ont été élargies en ce qui concerne la limite d'âge et le type de mutation du gène CFTR, et dans le cadre de thérapies combinées[1,2].
Voici les indications mentionnées dans le RCP actuel.

- Traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations spécifiques de classe III suivantes : G551D, G1244E,

G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.
- Traitement des adultes âgés de 18 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H.
- En association avec le tezacaftor (non commercialisé en Belgique au 20/06/2020), traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'autres mutations.

Plus de 1.900 mutations du gène CFTR ont été décrites jusqu'à présent. Elles ont été regroupées en 6 classes, en fonction des défauts de production, de transport, de fonction et de stabilité de la protéine CFTR qu'elles engendrent[3]. Jusqu'à 90 % des patients atteints de mucoviscidose sont porteurs d'une mutation F508del de classe II. 5% sont porteurs d'une mutation G551D de classe III. La mutation R117H de classe IV se produit chez 0,7 % des patients.
L'action de l'ivacaftor (appelé « potentialisateur ») vise à améliorer la fonction de la protéine CFTR. D'autres médicaments, tels que le lumacaftor (disponible en Belgique sous la forme de l'association fixe lumacaftor-ivacaftor : Orcambi®), le tezacaftor (non disponible en Belgique au 20/06/2020) et depuis peu aussi l'élexacaftor (non disponible en Belgique au 20/06/2020) corrigent la protéine (et sont appelés « correcteurs »).

État de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

Ivacaftor en monotherapie

En 2019, une *Cochrane Review* (Skilton et al) a été publiée, ayant évalué l'impact de l'ivacaftor sur la survie, la qualité de vie et la fonction pulmonaire chez des personnes atteintes de mucoviscidose[4]. Elle incluait cinq RCT (447 participants porteurs de mutations différentes) ayant comparé l'ivacaftor avec un placebo dans les mutations F508del (classe II), G551D (classe III) et R117H (classe IV), sur une période de 4 à 48 semaines. Le niveau de preuve était modéré à faible, principalement en raison de résultats incomplets et imprécis.
Les auteurs concluaient que l'ivacaftor avait un impact cliniquement pertinent sur les critères d'évaluation à 24 et 48 semaines chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation G551D. Ils n'ont trouvé aucune preuve convaincante en faveur d'un effet clinique sur les critères d'évaluation chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del, la mutation la plus courante dans la mucoviscidose, et les patients porteurs de la mutation R117H.

Ivacaftor en association au lumacaftor et au tezacaftor

En 2018, une *Cochrane Review* (Southern et al) a été publiée, ayant comparé l'ivacaftor, en association aux correcteurs lumacaftor ou tezacaftor, avec un placebo, chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de mutations CFTR de classe II (surtout la mutation F508del)[5]. D'après l'analyse de six RCT (1.898 participants), les deux associations améliorent légèrement la qualité de vie (niveau de preuve modéré) et la fonction pulmonaire (niveau de preuve élevé), et réduisent le nombre d'exacerbations des troubles pulmonaires (niveau de preuve modéré). Avec l'association lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®), on a observé une augmentation temporaire de l'essoufflement au début du traitement et une hypertension à long terme.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'ivacaftor sont : céphalées, douleur oropharyngée, infections des voies respiratoires supérieures, gêne gastro-intestinale, arthralgie et vertiges. Une détérioration de la fonction hépatique a été rapportée, nécessitant un suivi régulier. Des cas de cataracte ont également été rapportés chez des enfants traités avec l'ivacaftor : des examens ophtalmologiques sont recommandés[6]. Lorsqu'il est associé au lumacaftor, un essoufflement transitoire et une hypertension peuvent survenir. L'association tezacaftor-ivacaftor semble être plus sûre à cet égard.

De multiples interactions sont possibles étant donné que l'ivacaftor est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Il est également un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P.

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP émet la réserve suivante : la place de l'ivacaftor en **monothérapie** n'est pas claire, et il a seulement un effet positif limité sur des critères d'évaluation cliniques chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation G551D, du moins chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes. Son coût élevé et les incertitudes quant aux effets indésirables à long terme doivent être pris en compte. En **association à d'autres médicaments** (lumacaftor, tezacaftor et élexacaftor), il y a des indications d'un effet positif chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del[7]. Davantage d'études rigoureuses et un suivi plus long sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place exacte de ces associations.

Sources spécifiques

Aclidinium

1 Bretaris Genuair®-EPAR-Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bretaris-genuair-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

2 Aclidinium (Bretaris Genuair®) for chronic obstructive pulmonary disease. NPS Radar-In Brief. Aug 2014.

3 Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3.Art.No.:CD010844.DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.

4 Chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane review of aclidinium bromide. NICE Jan 2015

5 Bronchopneumopathie chronique obstructive. La Revue Prescrire 2016 36 (392) : 435-443

6 Wise RA et al. Effect of Aclidinium Bromide on Major Cardiovascular Events and Exacerbations in High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease-The ASCENT-COPD Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(17):1693-1701. doi:10.1001/jama.2019.4973

Glycopyrronium + indacatérol

1 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385 avec editorial
Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. N Engl J Med 2016;374:2284-6. doi: 10.1056/NEJMe1604444

2 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.

3 An update on LAMA/LABA combinations for COPD, DTB 2017, 55 (1): 8-11

Fluticasone + vilantérol

1 New drugs, fluticasone furoate with vilanterol,*Australian Prescriber* 2015, 38 (1): 1-3

2 Vilanterol + fluticasone, *La Revue Prescrire* 2016, 36 (387) : 8-9

3 Commercialisations effectives, Relvar Ellipta,*La Revue Prescrire* 2019, 39 (424) : 104

4 Dwan K, Milan SJ, Bax L, Walters N, Powell C. Vilanterol and fluticasone furoate for asthma*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010758. DOI: 10.1002/14651858.CD010758.pub2.

5 Woodcock A et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomized controlled trial, *The Lancet* 2017, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8

6 Vestbo J et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice*N Engl J Med* 2016;375:1253-60

7 Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting beta -agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD012355. DOI: 10.1002/14651858.CD012355.pub2.

8 Effectiveness of Fluticasone Furoate–Vilanterol in COPD. Correspondence,*N Engl J Med* 2016, 375; 26: 2605-07.

9 Vestbo J et al, Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817–26

Exénatide hebdomadaire

1 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

2 BNF : exenatide. Important safety information. last update 7-feb-2020.

https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_853586898?hspl=Exenatide
3 Faillie J-L, Yu OH, Yin H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1474-1481. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531.
4 Prescrire. Hypoglycémiants incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. La Revue Prescrire 2019; 39 (434) : 908-9.
5 Hicks BM, Yin H Yu OHY, et al. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. BMJ 2016;355:i5340. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5340
6 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. BMJ 2016;352:i581. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581
7 Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ 2018;363:k4880. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880
8 Prescrire. Exénatide hebdomadaire (Bydureon) et diabète de type 2. Gare à la gestion de certains effets indésirables avec une forme à libération prolongée. La Revue Prescrire 2016 ; 36(391) : 333-4.

Alogliptine

1 BNF: alogliptine. last update 23-jan-2020.https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_492220160.
2 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326.
3 Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015; 385: 2067–76.
4 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
5 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. JAMA 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269
6 Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. BMJ 2016;352:i610. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i610
7 Prescrire. Hypoglycémiants incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. La Revue Prescrire 2019 ; 39 (434) : 908-9.
8 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. BMJ 2016;352:i581. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581
9 Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ 2018;363:k4880. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880

Canagliflozine

1 Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644-657.
2 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
3 Zinman B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)
4 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.
5 SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes. DTB Select 2017; 55(10) : 111-2.
6 Patorno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin Versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. BMJ 2018;360:k119. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k119
7 Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. BMJ 2019;366:l4772. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4772
8 Fang JC. Editorials. Heart-Failure Therapy - New Drugs but Old Habits? N Engl J Med 2019;381 : 2063-4.
9 Ai Ng SY, Zhu D, Herrington WG. In type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors reduce risk for major kidney outcomes. Comment on : Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:845-54. ACP Journal Club. Annals of Internal Medicine 2020; 172(4)J18. doi:10.7326/ACPJ202002180-018.
10 BNF: canagliflozine. Last update 17-apr-2020.https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_629412592

11 Farmacotherapeutisch Kompas. Canagliflozine. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/canagliflozine. (Visité le 20/05/2020).
12 Voelker R. News From the Food and Drug Administration. JAMA 2015 ; 314(15): 1554.
13 CVS effects of canagliflozin. DTB Select 2018; 56(2): 15.
14 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 ; 61:2461-98. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.
15 NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening) Actualisering juli 2018: (partieel) herzien t.o.v. de versie van 2013. https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diabetes-mellitus-type-2
16 Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] Published date: 02 December 2015 Last updated: 28 August 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources.

Cimicifuga racemosa

1 Franco OH et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis*Journal of the American Medical Association* 2016; 315: 2554-63. doi: 10.1001/jama.2016.8012.
2 Peters CP et al. Acuut leverfalen na gebruik van voedingssupplementen.*Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 2019. Via https://www.ntvg.nl/artikelen/acuut-leverfalen-na-gebruik-van-voedingssupplementen
3 Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, 27th March 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf

Vitex agnus-castus

1 Verkaik S et al. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2017; 217:150-66. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.028
2 Csupor D et al. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of doubleblind randomised controlled trials. Complementary Therapies in Medicine, 2019; 47: 102190. doi : 10.1016/j.ctim.2019.08.024

Solifénacine + tamsulosine

1 Fiche de transparence « Troubles mictionnels chez l'homme (HBP) » (Littérature consultée à la date du : 15/12/2017)
2 Formulaire de soins aux personnes âgées. Plaintes mictionnelles chez l'homme. (Littérature consultée à la date du : 31/05/2017)

Avanafil

1 Spedra® : EPAR : Procedural steps taken and scientific information after authorization: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/spedra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
2 Lüers JFJ. Verrassende koplopers; de geneesmiddelintroducties uit 2015 vijf jaar later. Pharma Selecta 2020;36:3-7

Nalméfène

1 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/selincro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.
2 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Product Information. Bron:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/selincro-epar-product-information_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.
3 Palpacuer C et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. Addiction, Wiley, 2018; 113 (2): 220-237. DOI: 10.1111/add.13974
4 La Revue Prescrire. Nalméfène: myalgies ajoutées dans le RCP. 2018 ; 38 :419.

Vaccin contre le zona

1 RCP de Zostavax (via la gélule bleue au niveau de la spécialité Zostavax® sur notre site Web)
2 EMA. Zostavax. Human medicine European public assessment report (EPAR) > Procedural steps taken and scientific information after authorization (last update 05/03/20). Via https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax (dernière consultation le 14/05/20)

3 Gagliardi_AMZ, Andriolo_BNG, Torloni_MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults.*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858. DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.
4 Schmader_KE, Oxman_MN, Levin_MJ et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(10):1320–8. DOI: 10.1093/cid/cis638
5 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al.; for the Shingles Prevention Study Group. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900–9 DOI: 10.1093/cid/ciu918
6 Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:103–108 DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5
7 Shingrix – An Adjuvanted, Recombinant Herpes Zoster Vaccine.*The Medical Letter* 2017;59:195-6
8 Conseil Supérieur de la Santé (Belgique). Vaccination contre l'Herpes Zoster Virus (Zona) (CSS 9209) (juillet 2017), sur https://www.health.belgium.be/fr/avis-9209-vaccination-contre-lherpes-zoster-virus-zona
9 Gezondheidsraad (Nederland). Vaccinatie tegen gordelroos (2019), via https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/15/vaccinatie-tegen-gordelroos
10 Chen N, Li Q, Zhang Y et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007795. DOI: 10.1002/14651858.CD007795.pub2.
11 Tricco AC, Zarin W, Cardoso R et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029), avec éditorial BMJ 2018;363:k4203 (doi: 10.1136/bmj.k4203)
12 Bhalla P, Forrest GN, Gershon M et al. Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1068-74.
13 Costa E, Buxton J, Brown J et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:bcr2015212688 (doi:10.1136/bcr-2015-212688)
14 Alexander KE, Tong PL, Macartney K et al. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. *Vaccine* 2018; 36: 3890-3
15 Erreurs liées aux vaccinations: les analyser pour les éviter.*La Revue Prescrire* 2017 ;37 :264-274
16 Herpes zoster vaccination in Australia: what's available and who benefits? Aust Prescr 2020;43:2–6 https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.001

Clindamycine + trétinoïne

1 BAPCOC 2019, via http://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=8000010
2 Farmacotherapeutisch Kompas, via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/acne_vulgaris
3 Bruinsma M et al. NHG-Standaard Acne.*Nederlands Huisartsen Genootschap,* 2017. Via https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-acne

Brimonidine

1 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select January 2017. Brimonidine gel: risk of exacerbation of rosacea*Drug Ther Bull.* 2017;55:2. doi: 10.1136/dtb.2017.1.0447
2 Farmacotherapeutisch Kompas. Brimonidine (cutaan). https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/brimonidine__cutaan_. Laatst bezocht op 19/05/2020.
3 British National Formulary. https://www.bnf.org/
4 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: décolorations cutanées fréquentes.*Rev Prescr.* 2017;37:744.
5 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: des effets indésirables généraux aussi.*Rev Prescr.* 2016;36:900.
6 La Revue Prescrire. Brimonidine cutanée: bradycardies, hypotensions artérielles.*Rev Prescr.* 2017;37:749.
7 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select September 2017. Brimonidine gel and adverse cardiovascular effects.*Drug Ther Bull.* 2017:55/98-9. doi: 10.1136/dtb.2017.9.0520
8 Brimonidine. Summary of Product Characteristics.
9 Premiers Choix Prescrire. Rosacée. Actualisation: septembre 2019.www.prescrire.org

Camelia sinensis

1 Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J, 2019 European Guideline for he management of anogenital warts. International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf
2 British Association for Sexual Health and HIV. UK national guidelines on the management of anogenital warts 2015. https://www.bashhguidelines.org/media/1075/uk-national-guideline-on-warts-2015-final.pdf

3 Centers for Disease Control and Prevention. Anogenital Warts. In: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, p. 86-90. https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf

4 La Revue Prescrire. Extrait de feuilles de thé vert (Veregen®): un topique agressif dans les condylomes anogénitaux*Rev Prescr*. 2015;35:6.

5 Farmacotherapeutisch Kompas. Sinecatechins. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sinecatechins. Laatst bezocht op 19/05/2020.

6 British National Formulary. https://www.bnf.org/

7 Drug and Therapeutics Bulletin. Green tea extract for external anogenital warts.*Drug Ther Bull*. 2015;53:114-6. doi: 10.1136/dtb.2015.10.0355

Ivacaftor

1 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/kalydeco-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 24/05/2020.

2 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Oridyct Ubfirlatuib. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco#product-information-section. Geraadpleegd op 24/05/2020.

3 Pranke I et al. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. 2019, Front. Pharmacol. 10:121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121

4 Skilton M et al. Potentiator (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, 1, CD009841. DOI: 10.1002/14651858.CD009841.pub3.

5 Southern KW et al. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, 8, CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.

6 Martindale. Ivacaftor (Kalydeco®). Geraadpleegd op 24/05/2020.

7 Smyth RL. New drug treatments for cystic fibrosis. BMJ 2020;368:m118. DOI: 10.1136/bmj.m118

Traitement antithrombotique chez les patients atteints de FA et de coronaropathie : qu'en est-il du traitement à long terme ?

L'association de fibrillation auriculaire et de coronaropathie est assez courante. En s'appuyant sur des données observationnelles, les recommandations européennes estiment qu'une monothérapie avec un anticoagulant oral suffit dans ce cas-là comme traitement antithrombotique à long terme. La première grande étude randomisée dans cette indication apporte quelques preuves étayant cette recommandation, mais les limites méthodologiques sont nombreuses.

Dans les Folia de janvier 2020, nous avions abordé le traitement antithrombotique chez les patients atteints de FA qui ont un syndrome coronarien aigu ou qui doivent être stentés. Nous nous étions limités à discuter du traitement pendant la première année suivant l'évènement, sans aborder le traitement antithrombotique à long terme.
Après un traitement combiné avec 2 ou 3 antithrombotiques pendant la première année suivant l'événement, les derniers guides de pratique clinique européens proposent une monothérapie avec un anticoagulant oral (AOD ou antagoniste de la vitamine K) comme traitement antithrombotique à long terme. En l'absence de données issues d'études randomisées, ils s'appuient pour cela sur des données issues de grandes études observationnelles. L'association d'un anticoagulant et d'un antiagrégant n'est plus que recommandée dans des cas très sélectionnés[1].

L'étude japonaise AFIRE est la première étude randomisée à étayer cet avis. Cette étude incluait 2.215 patients atteints de fibrillation auriculaire et de coronaropathie stable. Le critère d'évaluation primaire était un critère composite de morbidité cardio-vasculaire et de mortalité globale. Après un suivi médian de 24 mois, le rivaroxaban en monothérapie ne s'avérait pas moins efficace (« non inférieur ») que l'association de rivaroxaban avec un antiagrégant[2]. Le risque d'hémorragies majeures était significativement plus élevé avec le traitement combiné qu'avec la monothérapie au rivaroxaban (NNH : 88 par an).

En raison de ses nombreuses limites méthodologiques, les résultats de cette étude sont toutefois difficiles à interpréter. La recommandation en faveur d'un anticoagulant en monothérapie n'est donc étayée que de manière limitée par ces données d'étude randomisée.

L'étude incluait 2.215 patients (âge moyen de 74 ans, 80 % d'hommes) atteints de FA et ayant reçu un stent (71 %) ou subi un pontage (11 %) il y a plus d'un an, ou présentant une coronaropathie significative confirmée à l'angiographie sans indication pour une revascularisation.
Après un suivi médian de 24 mois, la monothérapie au rivaroxaban 15 mg (10 mg en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère) ne s'avérait pas moins efficace (« non inférieure ») que l'association de rivaroxaban, à la même dose, avec un antiagrégant librement choisi par le médecin traitant (acide acétylsalicylique (70% des patients) ou un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$, généralement le clopidogrel (25% des patients)) : incidence du critère d'évaluation primaire : 4,14% par année-patient avec le rivaroxaban en monothérapie contre 5,75% par année-patient avec le traitement combiné : HR 0,72 ; IC à 95% 0,55 à 0,95 ; p < 0,001 pour la non-infériorité[2].
On a observé significativement moins d'hémorragies dans le groupe traité par le rivaroxaban en monothérapie que dans le groupe ayant reçu le traitement combiné (1,62% par année-patient avec le rivaroxaban en monothérapie contre 2,76% par année-patient avec le traitement combiné : HR 0,59 ; IC à 95% 0,39 à 0,89 ; p = 0,01 pour la supériorité).

Limites de l'étude AFIRE :

- La définition du critère d'évaluation primaire a été modifiée au cours de l'étude.
- L'étude a été interrompue prématurément en raison d'une mortalité plus élevée dans le groupe recevant le traitement combiné ; il en résulte que les derniers patients inclus ont été suivis pendant moins d'un an, alors que l'étude prévoyait initialement une durée de suivi d'au moins 24 mois pour tous les patients.
- L'étude n'a pas été réalisée en aveugle.
- L'étude a été menée dans une population exclusivement japonaise ; la pathologie cardio-vasculaire dans les populations asiatiques est différente de celle des populations européennes. Les résultats de l'étude ne peuvent donc pas être simplement extrapolés à d'autres populations.
- La dose de rivaroxaban utilisée (15 mg) est la dose approuvée au Japon pour cette indication, mais elle est inférieure à la dose recommandée dans les guides de pratique clinique internationaux pour cette indication (20 mg).
- Le libre choix de l'antiagrégant complique également l'interprétation.
- De manière assez surprenante, l'incidence du critère d'évaluation primaire était plus faible dans le groupe traité par le rivaroxaban en monothérapie que dans le groupe recevant le traitement combiné, à tel point même qu'une analyse non prédéfinie a révélé la 'supériorité' du rivaroxaban en monothérapie par rapport au traitement combiné ; il est difficile d'expliquer ce phénomène par les effets biologiques du traitement antithrombotique et, selon les auteurs, il pourrait être dû au hasard.

Bronnen

1. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions. *Europace* 2019;21:192-3. doi: 10.1093/europace/euy174

2. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1103-13. doi: 10.1056/NEJMoa1904143

Bon à savoir

COVID-19: Nouvelle application pour l'estimation du risque d'allongement de l'intervalle QT

CredibleMeds® est la principale source d'information du CBIP sur les médicaments et le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Le groupe de recherche indépendant à l'origine de CredibleMeds® a développé un outil d'aide à la décision en ligne pour l'évaluation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez les patients individuels : MedSafety Scan® (www.medsafetyscan.org). Le lancement de cet outil était prévu pour juillet 2020, mais l'outil est d'ores et déjà mis à disposition parce que certains médicaments actuellement testés et utilisés pour le traitement de COVID-19 sont des médicaments à un risque d'allongement de l'intervalle QT (notamment l'hydroxychloroquine, l'azithromycine et le lopinavir). Après une simple inscription, cet outil peut être utilisé gratuitement.

En fonction de certaines caractéristiques du patient (maladies cardio-vasculaires, anomalies de l'ECG, troubles électrolytiques, présence de facteurs de risque tels que insuffisance hépatique et/ou rénale, septicémie et diabète) et de la liste de médicaments du patient, l'outil fait une estimation du risque d'allongement de l'intervalle QT chez ce patient. En plus d'estimer le risque d'un allongement de l'intervalle QT, l'outil identifie également les médicaments et les interactions médicamenteuses qui contribuent à ce risque. Des actions sont ensuite également proposées, permettant de réduire le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Comme le montre la vidéo d'introduction sur le site Web, cette application est simple et facile à utiliser. Le CBIP juge que les preuves étayant cette application sont très fiables et considère donc cette application comme un atout, non seulement pendant l'actuelle pandémie de COVID-19, mais aussi en dehors de ce contexte.

Bon à savoir

COVID-19 et coagulopathie: qu'en est-il des patients en ambulatoire ? [mise à jour du communiqué du 30/04/2020]

Mise à jour du 9 juin 2020:

Dans notre communiqué « Bon à savoir » du 30/04/2020 (voir ci-dessous), nous indiquions que nous n'avions trouvé qu'en France des recommandations concrètes sur la thromboprophylaxie chez les patients COVID-19 en ambulatoire. Entre-temps, la *Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis* a également formulé des directives sur la thromboprophylaxie chez les patients COVID-19 hospitalisés et en ambulatoire[1]. La *Nederlands Huisartsengenootschap* (NHG, Pays-Bas) a elle aussi formulé des recommandations sur la thromboprophylaxie chez les patients COVID-19 qui sont uniquement traités en ambulatoire[2].
Les chiffres néerlandais confirment le risque exceptionnellement élevé de thrombose chez les patients COVID-19 en soins intensifs (près d'un patient sur deux après 14 jours). Chez les patients COVID-19 hospitalisés en dehors des soins intensifs, ce chiffre était beaucoup plus faible (3 % aux Pays-Bas, ce qui reste plus élevé que le pourcentage habituel observé chez les patients hospitalisés pour une raison autre que chirurgicale: 0,4-0,8 % en moyenne). On ignore la prévalence parmi les patients moins malades à domicile, mais il est fort probable qu'elle soit encore bien plus faible[2].

Les directives belges rejoignent le consensus général selon lequel la thromboprophylaxie avec des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est à conseiller chez tous les patients COVID-19 hospitalisés. Des recommandations concrètes (notamment la posologie recommandée) peuvent être trouvées dans les textes des directives.
Ci-dessous vous retrouvez un aperçu des recommandations pour les patients en ambulatoire.

Patients sortant d'une hospitalisation pour COVID-19[1]

- Après leur sortie, les patients qui prenaient auparavant des anticoagulants oraux sont ramenés à leur traitement initial.
- Les **patients qui ont eu une thromboembolie veineuse** doivent être traités conformément aux guides de pratique clinique sur la thromboembolie veineuse (au moins 3 mois d'anticoagulation thérapeutique).
- **Thromboprophylaxie après la sortie**: les directives belges recommandent de poursuivre la prophylaxie par HBPM (50 UI anti-Xa/kg 1x/j) pendant:
  - **2 semaines chez tous les patients**
  - 4 à 6 semaines en présence de facteurs de risque supplémentaires de thromboembolie veineuse (âge > 70 ans, admission en soins intensifs, thrombophilie, obésité, tabagisme, utilisation de fortes doses d'estrogènes, immobilisation, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, cancer actif, antécédents personnels ou familiaux de thromboembolie veineuse et/ou chirurgie majeure au cours des 3 derniers mois).

La décision d'instaurer une thromboprophylaxie prolongée doit reposer sur une évaluation du rapport bénéfice/risque (degré d'immobilisation vs. risque hémorragique).

Patients COVID-19 uniquement traités en ambulatoire[1,2]

- Dans les recommandations belges et néerlandaises, il est conseillé aux patients COVID-19 alités de **bouger** régulièrement un peu (par exemple, sortir du lit 2 à 3 fois par jour pendant 5 à 10 minutes).
- Chez les patients sous traitement anticoagulant chronique, ce traitement doit être poursuivi sans ajustement. Un suivi rigoureux de l'INR (en cas de traitement par antagonistes de la vitamine K) et de la fonction rénale (en cas de traitement par AOD ou HBPM) est essentiel.
- Alors que selon les recommandations françaises et néerlandaises, **l'utilisation d'HBPM** est « à envisager » **chez les patients COVID-19 alités présentant des facteurs de risque supplémentaires de thromboembolie veineuse** (TEV), ceci est explicitement recommandé dans les directives belges. La liste des facteurs de risque supplémentaires pour une TEV est également plus étendue dans les

directives belges que dans les directives néerlandaises (qui ne prennent en compte que les antécédents personnels de thromboembolie veineuse ou une tumeur maligne active comme facteurs de risque supplémentaires) ou que dans les directives françaises (qui y rajoutent les facteurs suivants: IMC > 30 kg/m² ou âge > 70 ans ou chirurgie majeure dans les 3 derniers mois). À cette liste de facteurs de risque supplémentaires de TEV, les directives belges ajoutent : antécédents familiaux de TEV, thrombophilie, grossesse, insuffisance cardiaque et insuffisance respiratoire. Les directives belges recommandent également d'envisager une thromboprophylaxie chez les patients COVID-19 alités sans facteurs de risque supplémentaires de TEV. Cet écart entre les recommandations s'explique par le manque de données d'études et par le fait que toutes ces recommandations reposent donc sur un consensus.

- La dose d'HBPM proposée est celle utilisée en prophylaxie (50 UI anti-Xa/kg 1x/j); une durée de 2 semaines est proposée.
- Tout comme dans les directives françaises, un dosage des D dimères pour évaluer la sévérité de la maladie ou détecter un risque accru de thrombose n'est pas conseillé dans les directives belges et néerlandaises. Ce test n'est indiqué qu'en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.

Références

1. Belgian Society of Thrombosis and Haemostasis. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients. BSTH consensus guideline. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf?utm_source=Measuremail&utm_medium=email&utm_campaign=COVID19_EN. Consulté la dernière fois le 3 juin 2020.

2. Nederlands Huisartsengenootschap. Leidraad Stollingsafwijkingen bij COVID-19 voor de huisarts. 19/05/2020. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/19.5.20_nhg_leidraad_stolling_bij_covid-19_voor_publicatie.pdf

Notre « Bon à savoir » du 30 avril 2020

Il y a de plus en plus de preuves que le COVID-19 est associé à un risque plus élevé de thromboembolie. Une incidence remarquablement élevée d'embolie pulmonaire en particulier, mais aussi de thrombose veineuse et artérielle, est observée chez les patients COVID-19 en soins intensifs. On soupçonne un état d'hypercoagulabilité, dont le mécanisme n'est pas encore suffisamment connu. Par conséquent, il existe actuellement un consensus général sur le fait que tous les patients COVID-19 hospitalisés doivent recevoir une thromboprophylaxie (bien qu'il n'existe actuellement aucune preuve de son efficacité). Cette thromboprophylaxie se fait de préférence par des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) étant donné qu'elles sont administrées par voie parentérale et présentent un risque moins élevé d'interactions. Chez les patients sous anticogulants oraux au moment de leur admission, il est donc préférable de passer à des HBPM[1].

De nombreux prestataires de soins en première ligne se demandent si les patients COVID-19 en ambulatoire présentent également un risque accru de thrombose et si ces patients doivent recevoir une thromboprophylaxie. Il n'y a guère de preuves à ce sujet, et les recommandations ou directives concrètes sont rares également.
Il faut distinguer 2 situations : d'une part, le traitement ambulatoire des patients sortant d'une hospitalisation pour COVID-19 et, d'autre part, le traitement ambulatoire des patients COVID-19 qui n'ont pas été hospitalisés.

Patients sortant d'une hospitalisation pour COVID-19

Il est évident que chez les patients ayant eu une embolie pulmonaire ou une thromboembolie veineuse lors de leur hospitalisation, le traitement anticoagulant doit être poursuivi après leur sortie. Ces patients doivent en effet recevoir un traitement anticoagulant prolongé, pendant au moins 3 mois, comme le prescrivent les guides de pratique clinique concernant le traitement de l'embolie pulmonaire et de la thromboembolie veineuse.

Pour les patients n'ayant pas eu d'embolie pulmonaire ou de thromboembolie veineuse au moment de

leur hospitalisation, il n'existe pratiquement pas de recommandations. Des experts néerlandais recommandent d'envisager une thromboprophylaxie prolongée, jusqu'à 6 semaines après la sortie de l'hôpital, chez les patients qui sont encore immobilisés au moment de leur sortie ou qui nécessitent un suivi intensif. Les patients atteints de coagulopathie et les patients admis en soins intensifs seraient éligibles à une prophylaxie à doses élevées[2]. Des experts français écrivent que le risque de thrombose après la sortie de l'hôpital peut considérablement varier, et qu'il n'est donc pas possible de formuler des recommandations générales quant à la décision de poursuivre la thromboprophylaxie[3]. Cette décision doit être prise au cas par cas. Une concertation entre la première et la deuxième ligne s'impose.

Patients COVID-19 uniquement traités en ambulatoire

On ignore si les patients atteints d'une forme moins grave d'infection au COVID-19 et traités à domicile présentent également un risque accru de thrombose spécifiquement dû à l'infection au COVID. De nombreux patients se plaignent d'une importante fatigue et de fièvre, ce qui les contraint à rester alités pendant de longues périodes. Cette réduction de la mobilité, combinée à d'autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse, peut toutefois entraîner un risque accru de thrombose. La question de savoir si ce risque accru justifie une thromboprophylaxie reste ouverte. Il n'y a guère de directives à ce sujet. Nous n'avons trouvé des recommandations concrètes qu'en France, qui affirment que la thromboprophylaxie par HBPM ou fondaparinux peut être envisagée chez les patients qui présentent, en plus d'une réduction de mobilité, au moins un facteur de risque de thromboembolie veineuse parmi les suivants[3]:

- IMC > 30kg/m²
- âge > 70 ans
- cancer en cours de traitement
- antécédent personnel de thromboembolie veineuse
- chirurgie majeure de moins de 3 mois.

Nous signalons que ces facteurs de risque ne sont pas spécifiques aux patients COVID-19 et qu'ils sont basés sur des données concernant le risque de thrombose chez les patients hospitalisés souffrant d'une maladie aiguë sévère, car il n'existe pratiquement pas de données sur le risque de thrombose chez les patients en ambulatoire.
Chez ces patients également, la décision d'instaurer une thromboprophylaxie sera donc prise au cas par cas, après une évaluation du risque de thrombose et du risque hémorragique.

Dans les hôpitaux, des données suggèrent que l'élévation des D dimères serait un facteur pronostique du développement de coagulopathie et d'une évolution vers une forme sévère de COVID-19. Il n'est pas clair si l'élévation des D dimères (qui augmentent de toute façon en cas d'infection et l'inflammation) a également une valeur pronostique chez les patients COVID-19 moins gravement malades. Par conséquent, en première ligne, il n'est pas recommandé actuellement de réaliser un dosage des D Dimères pour détecter un risque accru de thrombose[3].

Références

1. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 7, 7 April 2020. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

2. Klok FA, den Exter PE, Huisman MV, Eikenboom J. Do's-And-don'ts bij COVID-19-coagulopathie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5031.

3. Société Française de Médecine Vasculaire. Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 09 non hospitalisés. https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv_propositions_mtev_covid-19_texte.pdf

Bon à savoir

COVID-19: l'hydroxychloroquine s'est avérée inefficace comme prophylaxie post-exposition dans une étude randomisée

Une **première étude randomisée, en double aveugle, sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) en prévention du COVID-19 après une exposition « à risque modéré » ou « à haut risque » au virus SARS-CoV-2 (prophylaxie post-exposition)** a été publiée dans le NEJM [*New England Journal of Medicine*, en ligne le 3 juin 2020[1]].

- L'étude a inclus 821 personnes asymptomatiques. Tous les participants à l'étude avaient été en contact (au domicile ou lors d'activités professionnelles) avec un patient COVID-19 confirmé pendant au moins 10 minutes, à une distance inférieure à 1,8 m, dans les 4 jours précédant le début du traitement à l'HCQ, sans porter de masque buccal ni de protection oculaire (défini comme un contact « à haut risque », 88% des participants), ou en portant un masque buccal mais sans protection oculaire (défini comme un contact « à risque modéré », 22%). La population était relativement jeune (âge médian 40 ans) ; environ 30 % ont déclaré souffrir d'une maladie chronique (principalement hypertension ou asthme). L'étude a été réalisée aux États-Unis et au Canada, le recrutement et le suivi ont été effectués par internet. La dose d'HCQ (sous forme de sulfate) était la suivante : 1ère prise : 800 mg ; après 6 à 8 heures 600 mg ; ensuite 600 mg p.j. pendant 4 jours (soit un traitement de 5 jours).
- **Au jour 14, l'HCQ n'avait pas réduit l'incidence de symptômes évocateurs de COVID-19 ou de COVID-19 confirmé par rapport au placebo (11,8% contre 14,3%, différence statistiquement non significative).** Il ne semblait pas non plus y avoir de différence au niveau de la gravité des symptômes (1 personne dans chacun des deux groupes a été hospitalisée). Chez environ 20% des personnes présentant des symptômes évocateurs de COVID-19, le diagnostic de COVID-19 a été confirmé par un test.
- **Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe HCQ : 40,1% (principalement des effets indésirables gastro-intestinaux) contre 16,8% (différence statistiquement significative). Aucun effet indésirable grave (aucune arythmie p.ex.) n'a été signalé.**
- L'auteur de l'éditorial se rapportant à l'étude[2] souligne les limites de l'étude, notamment : le nombre très limité de personnes dont les symptômes ont été confirmés par un test comme étant des symptômes de COVID-19 et donc l'incertitude quant au nombre de cas réels de COVID-19 ; l'observance thérapeutique qui n'était pas optimale, surtout chez les personnes ayant pris l'HCQ (taux d'observance complète 75%) ; le fait qu'il s'agissait d'une population assez jeune ayant un risque relativement faible de COVID-19 ; le fait que chez environ 60% des participants, l'HCQ n'ait été initiée que le troisième ou quatrième jour après le contact à risque.
- Quelques autres études sur la prophylaxie post-exposition, ainsi que des études sur la prophylaxie pré-exposition (notamment une étude à grande échelle menée auprès de professionnels de la santé) sont en cours et apporterons, espérons-le, des réponses supplémentaires. En particulier la question de savoir si une prophylaxie post-exposition plus précoce (administration d'HCQ directement après un contact à risque) pourrait s'avérer plus efficace, reste ouverte. Il convient également de tenir compte du fait que l'HCQ a des effets indésirables potentiellement graves (voir notamment le BàS du 22 avril 2020 et le BàS du 16 avril 2020), ce qui influencera fortement le rapport bénéfice/risque de la prophylaxie pré- ou post-exposition.

Conclusion du CBIP

Cette première étude randomisée en double aveugle sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) en prévention du COVID-19 après une exposition « à risque modéré » ou « à haut risque » au virus du SARS-CoV-2 (prophylaxie post-exposition) ne peut pas démontrer une incidence réduite de symptômes évocateurs de COVID-19 ou de COVID-19 confirmé, par rapport au placebo. L'étude présente toutefois des limites importantes.

Sources spécifiques

1. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine* online, 3 juni 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2016638), avec discussion dans La Revue

Prescrire, en ligne 5 juin 2020

2. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the prevention of Covid-19 — Searching for Evidence.*New England Journal of Medicine* online, 3 juni 2020(doi: 10.1056/NEJMe2020388)

Bon à savoir

COVID-19 : une étude non encore publiée signale une baisse de la mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés gravement malades traités par la dexaméthasone

L'effet bénéfique observé avec la dexaméthasone dans l'étude RECOVERY, l'une des études randomisées sur les effets de différents médicaments chez les patients hospitalisés COVID-19, fait l'objet d'une grande attention médiatique. Ces résultats ont été annoncés par les chercheurs dans un communiqué de presse du 16 juin. Les résultats ne sont actuellement ni évalués par des pairs ni publiés dans une revue médicale.
Les chercheurs signalent que la dexaméthasone (6 mg par jour par voie orale ou intraveineuse pendant 10 jours) a réduit la mortalité comparée aux « soins standard » chez les patients COVID-19 les plus gravement malades, c'est-à-dire les patients sous ventilation artificielle ou recevant de l'oxygène par un masque. Après 28 jours, dans le groupe traité à la dexaméthasone, 1 décès pour environ 8 patients a pu être évité chez les patients sous ventilation artificielle et 1 décès pour environ 25 patients chez les patients recevant de l'oxygène par un masque. La dexaméthasone n'était pas associée à un bénéfice chez les patients qui n'avaient pas besoin d'oxygène.

Étant donné que les résultats de l'étude n'ont pas encore été publiés dans une revue médicale et qu'ils n'ont pas encore été évalués par des pairs, il convient d'être prudent avant de tirer des conclusions. Nous reviendrons sur l'étude dès que les résultats auront été publiés. Vu que la dexaméthasone n'était pas associée à un bénéfice chez les patients hospitalisés non gravement malades, il n'est pas question de l'extrapoler aux patients COVID-19 traités en ambulatoire.

Bon à savoir

COVID-19: Le CBIP met encore plus l'accent sur les études réalisées en pratique ambulatoire

De nombreuses études sont publiées concernant l'usage de médicaments dans le COVID-19, mais nombre d'entre elles ne permettent aucune conclusion en raison de leur conception ou de leur caractère préliminaire. De plus, elles se concentrent souvent sur la prise en charge spécialisée en milieu hospitalier. Par ailleurs, le retrait récent de deux études (l'une dans The Lancet et l'autre dans le NEJM) nous a fait prendre conscience qu'il nous faut être vigilants quant aux risques de perte de qualité liés notamment à la publication hâtive de résultats d'études sous la pression du temps, en cette période de pandémie de coronavirus.
Le CBIP a donc décidé ce qui suit, sachant que Sciensano met continuellement à disposition des directives mises à jour pour la prise en charge des patients hospitalisés : voir https://covid-19.sciensano.be/fr/covid-19-procedures > « Traitement des patients hospitalisés ».

- Le CBIP rendra seulement compte des études sur les patients COVID-19 **hospitalisés** qui représentent une avancée ou modifient clairement la prise en charge.
- Nous continuerons à informer sur les études menées **en pratique ambulatoire** - concernant la prévention ou le traitement du COVID-19 - en mettant l'accent sur les études randomisées et observationnelles de qualité suffisante, qui ont fait l'objet d'un examen par les pairs.

Bon à savoir

COVID-19: soins psychologiques de première ligne temporairement remboursés pour tous les âges

Il ressort d'une enquête de santé menée par SCIENSANO entre le 16 et le 23 avril, que la pandémie COVID-19 s'est accompagnée d'une augmentation des problèmes psychosociaux et de la consommation de somnifères et de tranquillisants : 18,2 % des personnes interrogées avaient utilisé des somnifères ou des tranquillisants dans les deux semaines précédant l'enquête (contre 12,7 % lors de l'enquête de santé de 2018), et 29 % ont déclaré en avoir utilisé davantage depuis le début des mesures mises en place par le Conseil national de sécurité suite au COVID-19.

Afin de tenter d'éviter l'évolution vers des problèmes psychiatriques plus complexes, l'INAMI a **temporairement étendu le remboursement des soins psychologiques de première ligne à toutes les catégories d'âge (jusqu'au 31/12/2022, date adaptée le 11/03/2021)**. La prise en charge psychologique de première ligne avait déjà été formalisée début 2019 comme suit : le patient reçoit un traitement psychologique ambulatoire de courte durée par un psychologue clinicien/orthopédagogue clinicien conventionné, après avoir été référé par un médecin généraliste ou un psychiatre. À l'origine, le remboursement était limité aux adultes (18 à 64 ans) souffrant d'une humeur dépressive, de sentiments anxieux ou d'une surconsommation d'alcool.
Le patient peut désormais aussi être référé, non seulement par un médecin généraliste ou un psychiatre, mais aussi par un gériatre, un pédiatre, un pédopsychiatre, un médecin du travail, un médecin service PSE/CPMS ou un médecin ONE.
Voici les indications pour des soins psychologiques de première ligne :

- pour les adultes (18+) : problèmes dépressifs, problèmes d'anxiété, problèmes de surconsommation d'alcool ou de somnifères/tranquillisants ;
- pour les enfants (-18) : problèmes dépressifs, problèmes d'anxiété, problèmes sociaux, problèmes de comportement.

La contribution personnelle par séance (tiers payant) est de 11,20 € et de 4 € pour les personnes bénéficiant de l'intervention majorée. Le nombre de séances remboursables par année civile est limité. Pour plus d'informations et une liste des psychologues cliniciens et orthopédagogues cliniciens conventionnés, voir http://bit.ly/soinspsychologiquespremiereligne; pour les détails sur le remboursement, voir le site de l'INAMI.

Bon à savoir

Souhaitez-vous encore recevoir une version imprimée du Répertoire en 2021 ?

Vous êtes médecin, pharmacien ou dentiste ? Si oui, vous avez reçu au mois de mai, comme d'habitude, la version imprimée du *Répertoire Commenté des Médicaments*, édition 2020, dans votre boîte aux lettres. Attention : **à partir de 2021**, l'envoi de la version imprimée du *Répertoire Commenté des Médicaments* aux médecins, pharmaciens et dentistes **ne sera plus automatique, mais se fera uniquement sur demande**.

Souhaitez-vous, en tant que médecin, pharmacien ou dentiste, **continuer à recevoir un exemplaire imprimé** à l'avenir ? **Alors faites-le nous savoir en prenant deux minutes pour remplir le formulaire suivant : www.cbip.be/fr/rep2021.**
Ou souhaitez-vous au contraire nous faire savoir que vous ne désirez plus recevoir de version imprimée mais que vous préféreriez être tenu(e) informé(e) par d'autres canaux ? C'est tout à fait possible aussi ! Faites-nous connaître vos préférences en remplissant le formulaire suivant : www.cbip.be/fr/rep2021.

Le Répertoire Commenté des Médicaments reste bien entendu disponible à tout moment sous sa forme électronique, mise à jour chaque semaine, via notre site Web : www.cbip.be.

Les établissements scolaires et autres seront contactés, comme toujours, afin de leur permettre de commander le nombre d'exemplaires souhaités. Les étudiants pourront continuer à se procurer un exemplaire par l'intermédiaire du département responsable de la faculté ou de l'école ou haute école.

Nouveau type d'e-learning dans notre Auditorium : le Quiz Médication

Sur notre Auditorium, la plateforme d'apprentissage en ligne du CBIP, vous pouvez désormais vous mettre au défi et tester vos connaissances en matière de médication à partir d'études de cas tirés de la pratique. Les études de cas ont été développées par la *British Pharmacological Society* et adaptées au contexte belge par le CBIP.
Grâce au Quiz Médication, vous renforcerez vos connaissances sur la médication et la prescription sûre. Reconnaissez-vous cet effet indésirable ? À quelle interaction devez-vous faire attention ? Comment assurer le suivi de ce médicament ? Et que dites-vous à votre patient ? Des questions pertinentes vous seront soumises concernant des médicaments couramment utilisés et des pathologies communes. Si la réponse ne vous vient pas tout de suite, vous pouvez lancer une recherche dans le Répertoire en cliquant sur les liens correspondants.
Un nouveau Quiz Médication sera publié plusieurs fois par an.
Les e-learning sont gratuits. Une fois inscrit, vous avez accès à tous les modules. Si vous réussissez, en tant que médecin ou pharmacien, vous obtenez une accréditation.
Découvrez dès maintenant dans notre Auditorium le premier Quiz Médication, édition été 2020. Durée totale : 30 minutes.

Informations récentes juin 2020

Nouveautés en première ligne
- alvérine + siméticone
- pholcodine

Nouveautés en médecine spécialisée
- dupilumab
- mercaptamine à usage ophtalmique
- phénobarbital injectable
- thiosulfate de sodium
- urofollitropine

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- association contre la toux
- butylhyoscine suppositoire
- clindamycine sirop

Autres modifications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

▼: 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).

Nouveautés en première ligne

alvérine + siméticone (Simalviane®)

Indication: L'association **alvérine + siméticone (Simalviane®,** chapitre 3.2.**)** est disponible sur le marché belge. L'alvérine est un antispasmodique non atropinique et la siméticone est une substance provoquant la coalescence des gaz intestinaux. Cette association est, selon le RCP, indiquée chez l'adulte pour le soulagement des douleurs abdominales dans le syndrome de l'intestin irritable.
Positionnement et commentaire du CBIP: En monothérapie, la siméticone et l'alvérine sont utilisés sans beaucoup d'arguments[1]. Les données supportant l'efficacité clinique de l'association sont très limitées. Cette association expose à des effets secondaires rares mais potentiellement graves liés à l'alvérine: réactions allergiques sévères et atteintes hépatiques cytolytiques.[2]

Efficacité
Dans une étude clinique chez 409 patients atteints du syndrome du côlon irritable sévère, l'association alvérine + siméticone améliore légèrement la douleur abdominale et l'inconfort, en comparaison avec le placebo, après 4 semaines[3]. L'association n'a pas été comparée aux deux composants en monothérapie ni à d'autres traitements tels que la menthe poivrée ou la mébévérine.

Etude randomisée placebo contrôlée chez 409 patients référés vers un hôpital, ayant un syndrome du côlon irritable (irritable bowel syndrome : IBS) sévère depuis moins de 5 ans[3]. Après 4 semaines de suivi:
- score médian sur échelle visuelle analogique (critère primaire d'évaluation) de 0 à 100: 40 mm vs 50 mm, ce qui est marginalement statistiquement significatif (p = 0,047) mais cliniquement douteux;
- taux de réponse (baisse de 50% des plaintes, critère d'évaluation secondaire): 46,8% vs 34,3%, p = 0,01;
- le "IBS life impact score" n'était pas amélioré (0,97 vs 0,76, p = 0,08).

Pas d'évaluation au-delà de 4 semaines.
Tous les auteurs ont un lien direct avec la firme.

Innocuité

- Contre-indications (RCP): iléus paralytique, occlusion intestinale, hypersensibilité à l'arachide ou au soja, grossesse et allaitement.
- Dans l'étude mentionnée il n'y avait pas plus d'effets secondaires qu'avec le placebo. De très rares cas (< 1/10 000) d'atteinte hépatique cytolytique et de réaction anaphylactique (< 1/10 000) ont été rapportés avec l'alvérine.[4]

Posologie 1 capsule deux à trois fois p. j.

Coût 11,82 € pour 30 capsules remboursé en cx.

pholcodine (Pholco-méréprine mono®)

Indication: La **pholcodine** (**Pholco-méréprine mono®**, chapitre 4.2.1.) est un dérivé opioïde utilisé pour le traitement symptomatique de la toux sèche et irritative. Il n'y avait plus de spécialité à base de pholcodine en mono-préparation sur le marché belge depuis 2012.
Positionnement et commentaire du CBIP: L'efficacité des antitussifs n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, et sont à déconseiller chez les enfants de 6 à 12 ans [voir Folia de mars 2013, et les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2015]. Les études d'efficacité de la pholcodine sont anciennes et limitées, et son action antitussive symptomatique est à estimer face aux risques d'effets secondaires apparentés à ceux des opioïdes.[5]

Innocuité

- La pholcodine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans et déconseillée avant 12 ans. Elle est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique grave, d'insuffisance rénale grave, d'insuffisance respiratoire, de toux asthmatique, de bronchiectasie, de bronchiolite, de bronchite chronique, de maladie pulmonaire obstructive chronique chez l'adulte, chez les patients à risques d'insuffisance respiratoire, ainsi que chez la femme allaitante.
- Nausées, somnolence, agitation, ataxie, coma, dépression respiratoire et convulsions peuvent survenir en cas de surdosage.
- L'utilisation simultanée de pholcodine et d'opioïdes ou de sédatifs (e.a. les benzodiazépines) peut augmenter le risque de sédation exagérée et de dépression respiratoire.
- La dose initiale doit être réduite de moitié par rapport à la dose recommandée pour les personnes âgées et les personnes atteintes d'affections hépatiques.[5]

Posologie adultes: 15 ml (soit 15 mg de pholcodine)/dose, jusqu'à 4 doses p. j.

Coût 9,11 € pour 200 ml , non remboursé.

Nouveautés en médecine spécialisée

dupilumab (Dupixent®,▼)

Le **dupilumab (Dupixent®▼,** chapitre 12.3.2.2.) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine-4, indiqué dans certaines formes d'asthme et de polypose naso-sinusienne sévère et persistante. Il s'agit également du premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de la dermatite atopique.
Positionnement et commentaire du CBIP: Il n'y a pas d'étude comparative versus comparateurs

actifs pour aucune des indications. Le profil de sécurité du dupilumab comporte de nombreuses inconnues, et la balance bénéfice/risque est à réévaluer dans le temps du fait du manque d'étude et de recul sur le long terme. Il s'agit toutefois d'une nouvelle option thérapeutique à envisager dans le traitement des dermatites atopiques modérées à sévères, après échec des autres traitements[6,7] Le dupilumab constitue également une option de traitement pour l'asthme sévère et les polyposes naso-sinusiennes sévères. Sa place semble plus limitée pour ces deux dernières indications. Son coût élevé mais similaire à celui des autres anticorps monoclonaux déjà utilisés dans le traitement de l'asthme est à prendre en considération.[8]

Indication selon le RCP:

- "Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique;
- traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme;
- traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie."

Efficacité

- Dermatite atopique: le dupilumab diminue les signes cliniques et les symptômes de la dermatite atopique tels que le prurit. Il améliore également les symptômes d'anxiété et de dépression et la qualité de vie par rapport au placebo. Le dupilumab n'a pas été comparé aux autres immunomodulateurs déjà utilisés dans le traitement de la dermatite atopique sévère mais, chez des patients inadéquatement contrôlés par la ciclosporine, intolérants à la ciclosporine, ou ne pouvant utiliser la ciclosporine, il y avait une augmentation significative du nombre de patients ayant une amélioration des symptômes d'au moins 75% (score EASI) par rapport au placebo. Il n'y a pas non plus d'essais évaluant la co-médication avec des immunomodulateurs classiquement utilisés dans cette indication comme la ciclosporine.

- L'efficacité sur l'étendue et la gravité de la dermatite atopique a été démontrée dans trois études versus placebo réalisées chez 2 119 patients atteints d'une maladie modérée à sévère, en combinaison ou non avec un corticostéroïde topique. Après 16 semaines de traitement, 36 à 39% des personnes ayant reçu le dupilumab ont atteint une réponse (définie par score IGA égal à 0 ou 1 indiquant une peau "blanchie" ou "presque blanchie" avec une réduction ≥ 2 points sur cette échelle allant de 0 à 4), contre 8 à 12% pour les groupes placebo correspondants.
- Une de ces études montre que l'efficacité du dupilumab en association aux corticostéroïdes topiques est maintenue jusqu'à 52 semaines (40% de réponse mesurée par score IGA vs 12.5% pour le corticostéroïde seul).
- Le dupilumab est associé à une amélioration du prurit: une amélioration d'au moins 4 points du score maximal de prurit (sur une échelle de 0 à 10) s'est produite chez 36 à 41% des patients recevant le dupilumab versus 10 à 12% des patients recevant le placebo après 16 semaines. Cette amélioration est déjà observée après 2 semaines de traitement chez 9 à 11% des patients traités au dupilumab contre 1 à 3% des patients recevant le placebo, et est aussi maintenue jusqu'à 52 semaines[9].
- Après 16 semaines, 58 à 73% des patients traités par dupilumab ont présenté une amélioration de l'index de qualité de vie en dermatologie DLQI (amélioration ≥ 4 points, sur une échelle de 0 à 30) comparativement à 28 à 30% des patients du groupe placebo.
- Une étude de 16 semaines chez 325 patients inadéquatement contrôlés par la ciclosporine ou intolérants à la ciclosporine (dont 115 n'ont jamais été exposés à la ciclosporine parce que le traitement leur est médicalement déconseillé) montre une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (Indice de surface et de sévérité de l'eczéma) chez 62.6 % des patients recevant le dupilumab 1x/2 sem., contre 29,6 % des patients recevant le placebo. Le score maximal de prurit est également diminué de 53,9% et 25.4% pour les patients recevant le dupilumab ou le placebo respectivement.

- Asthme: le dupilumab, en complément d'un corticostéroïde inhalé et d'un second traitement de fond, réduit les exacerbations sévères, améliore la fonction pulmonaire et diminue l'utilisation de corticostéroïdes oraux chez les patients de plus de 12 ans souffrant d'asthme modéré à sévère, en particulier ceux avec un taux élevé d'éosinophiles. Puisque le dupilumab n'a pas été directement comparé aux autres anticorps monoclonaux déjà utilisés dans le traitement de l'asthme sévère, sa place exacte reste incertaine.

- Une étude de 52 semaines chez 1 902 patients présentant un asthme persistant et recevant une corticothérapie inhalée et un second traitement de fond rapporte un risque relatif d'exacerbations graves par an de 0,44 (IC 95%:0,34 à 0,58) et 0,40 (IC 95%: 0,31 à 0,53) pour le dupilumab 200 et 300 mg 1x/2 sem respectivement vs placebo, chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion de ≥150 cellules/µl. Ce risque relatif est de 0,34 (IC 95%: 0,24 à 0,48) et 0,33 (IC 95%: 0,23 à 0,45) respectivement pour les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥300 cellules/µl.
- Une étude incluant 210 patients montre quant à elle qu'après 24 semaines, la dose orale de corticostéroïdes a été réduite chez 70% des patients traités par dupilumab contre 42 % pour le groupe le placebo.
- Le dupilumab n'a pas été directement comparé aux autres anticorps monoclonaux déjà utilisés dans le traitement de l'asthme sévère. Des comparaisons indirectes suggèrent que le dupilumab entraîne un taux d'exacerbations sévères plus faible que le mépolizumab, le benralizumab et le reslizumab, mais aucune différence significative n'a été montrée pour les autres symptômes de l'asthme.[8] Il n'y a pas de donnée sur l'efficacité du dupilumab chez les personnes chez lesquelles les inhibiteurs de l'interleukine-5 étaient inefficaces. Il reste donc une incertitude quant à la place exacte du dupilumab en comparaison aux autres anticorps disponibles dans cette indication.

- Polypose naso-sinusienne: chez les patients adultes atteints de rhino-sinusite chronique sévère avec polypes nasaux, et traités par corticostéroïdes nasaux, le dupilumab a réduit la taille des polypes et la sévérité des symptômes de congestion nasale, suggérant un bénéfice potentiel dans le traitement de

ces patients qui ont jusqu'ici peu d'options thérapeutiques. La place du dupilumab au sein des modalités de traitement conventionnelles comme les corticostéroïdes systémiques ou nasaux et/ou la chirurgie devra être investiguée, et son efficacité devra être comparée aux autres options thérapeutiques.

- Deux études réalisées chez 724 patients souffrant de rhino-sinusite chronique sévère avec polypes nasaux et recevant un traitement de fond par des corticostéroïdes nasaux ont montré une réduction moyenne par rapport au placebo du score de polypose nasale (échelle de 0 à 4 représentant le volume du polype) de -2,06 (IC 95%: -2,43 à -1,69) et -2,40 (IC 95%: -2,77 à -2,02), ainsi qu'une diminution moyenne par rapport au placebo de la congestion nasale (échelle de 0 à 3) de -0,89 (IC 95%: -1,07 à -0,71) et -0,98 (IC 95%: -1,17 à -0,79) avec le dupilumab après 24 et 52 semaines respectivement.

Innocuité

- Les effets secondaires les plus courants avec le dupilumab sont: les réactions au site d'injection (≥ 1/10), et fréquemment (1/10 à 1/100) conjonctivite, blépharite, herpès buccal, céphalée et une hyperéosinophilie généralement transitoire.
- De très rares cas (< 1/10 000) de maladie sérique et de réaction anaphylactique ont été rapportés.
- Le risque d'interactions médicamenteuses semble limité.
- La sécurité au-delà de 18 mois de traitement et les effets à long terme sur l'immunité et la néoplasie n'ont pas été évalués.[10]

Coût 3.790,88 € pour 6 injections de 300 mg, remboursé en b! (dermatite atopique sévère).

mercaptamine à usage ophtalmique (Cystadrops®)

Indication et commentaire du CBIP: La **mercaptamine** en collyre (**Cystadrops®**, chapitre 20.3.) est un nouveau médicament orphelin indiqué pour le traitement des dépôts cornéens de cystine chez les patients à partir de 2 ans, souffrant de cystinose. Après 3 mois, suivi particulièrement court pour une maladie chronique, la mercaptamine en collyre diminue les dépôts cornéens de cystine et semble avoir un effet favorable sur l'acuité visuelle et les photophobies. Les effets indésirables oculaires sont fréquents (douleurs, hyperémie, prurit, larmoiements, vision trouble, irritation). Le chlorure de benzalkonium présent dans le collyre de mercaptamine expose à des réactions d'hypersensibilité pouvant mener à une kératite ponctuée superficielle jusqu'à une kératopathie ulcérative toxique. Sur le long terme, les données de sécurité sont limitées.[11]

Coût 1090,89 € pour 5 ml, remboursé en a!.

urofollitropine (Fostimon®)

Indication et commentaire du CBIP: L'**urofollitropine** ou hormone folliculostimulante FSH purifiée (**Fostimon®**, chapitre 6.5.2.) est de nouveau disponible en Belgique pour le traitement des troubles de la fertilité consécutifs à une anovulation chez les femmes qui n'ont pas répondu au citrate de clomifène, et pour l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation. L'efficacité et la tolérance de l'urofollitropine semblent comparables à celles des FSH recombinantes qui sont plus coûteuses.[12]

Innocuité

- Les effets secondaires les plus fréquents (1/10 à 1/100) sont: réactions au site d'injection, fatigue, céphalées, constipation, distension abdominale et un syndrome d'hyperstimulation ovarienne pouvant entrainer douleurs abdominales, nausées, vomissements et, parfois, diarrhées. Dans de rares cas, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, susceptible de menacer le pronostic vital, peut apparaitre (gros kystes ovariens ayant tendance à se rompre, ascite, hydrothorax).
- Les contre-indications de l'urofollitropine sont: ovaires hypertrophiés ou kystes non imputables à un syndrome des ovaires polykystiques, saignements gynécologiques d'étiologie inconnue, carcinomes ovariens, utérins ou mammaires, tumeurs hypothalamiques ou hypophysaires.[13]

Coût 10 x 150 UI: 391,16 €, non remboursé au 01-06-2020.

phénobarbital injectable (Phénobarbital sodium® Sterop)

Indication et commentaire du CBIP: Le **phénobarbital** (**Phénobarbital sodium® Sterop**, chapitre 10.7.2.4) est maintenant aussi disponible en **solution injectable** (i.m. et exceptionnellement i.v. lente) en cas de traitement d'urgence d'une crise épileptique, lorsque les benzodiazépines et/ou la phénytoïne ne donnent pas l'effet escompté.

Indication selon le RCP En plus du traitement transitoire de remplacement dans l'épilepsie, lorsque la prise orale n'est pas possible, il est indiqué dans le traitement de l'état de mal épileptique lorsque les benzodiazépines et/ou la phénytoïne ne donnent pas l'effet escompté, et le traitement d'urgence d'une crise épileptique.

L'application i.v. de phénobarbital peut provoquer une hypotension artérielle, un choc, une apnée et une dépression respiratoire. Le phénobarbital ne doit pas être perfusé à une vitesse supérieure à 60 mg/min, et les mesures de réanimation doivent être disponibles immédiatement.
Vu ses effets indésirables, la place du phénobarbital dans l'épilepsie est limitée. Le phénobarbital en injection n'est pas considéré comme un traitement de première intention en première ligne pour le traitement d'urgence des crises convulsives (tonico-cloniques, toniques ou cloniques) prolongées ou répétées (voir aussi Folia septembre 2015).[14,15]

Coût 74,26 € à 106,08 € pour 10 ampoules (40 mg/1 ml, 100 mg/1 ml ou 200 mg/1 ml).

thiosulfate de sodium (Thiosulfate de sodium® Sterop)

Indication et commentaire du CBIP: Le **thiosulfate de sodium** en solution injectable (**Thiosulfate de sodium® Sterop,** chapitre 20.1.2.2.) est maintenant disponible comme antidote dans le traitement des intoxications par les cyanures et le nitroprussiate de sodium. Il est aussi employé dans la prévention des effets néphrotoxiques du cisplatine.[16]

Coût 50 € (10 x 1 g / 5 ml).

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

Association contre la toux (Pholco-Méréprine®)

L'association contre la toux Pholco-Méréprine® (chapitre 4.2.3.) est supprimée du marché belge au même titre que les autres associations pour cette indication (déjà supprimées depuis janvier 2020, communiqué de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé). Il n'y a désormais plus de préparation composée contre la toux contenant un mucolytique et un expectorant.

butylhyoscine suppositoire (Buscopan® supp.)

Le bromure de **butylhyoscine** n'est plus disponible en suppositoire (**Buscopan® supp.**, chapitre 3.2.). Il reste disponible par voie orale. Aucun autre spasmolytique n'est proposé sous forme de suppositoire. La place des spasmolytiques n'est pas claire et les effets secondaires anticholinergiques sont fréquents.

clindamycine sirop (Dalacin C® sirop susp.)

La **clindamycine en sirop** (**Dalacin C ® sirop susp**, chapitre 11.1.4.) est retirée du marché en Belgique. Pour administration par voie orale, les gélules à 150 mg et à 300 mg restent disponibles. La disparition du sirop peut poser des problèmes lorsque la clindamycine est nécessaire chez un enfant. Le BAPCOC propose la clindamycine (en association avec le cotrimoxazole) en cas de blessures par morsure de chats, de chiens ou d'humains chez les enfants présentant une allergie à la pénicilline induite par les IgE si des antibiotiques sont indiqués (voir BAPCOC et Répertoire 11.1.4.). Dans ce cas, la clindamycine peut être prescrite en préparation magistrale:

R/ Clindamycine chlorhydrate gélules à xxx mg de clindamycine FTM
dt. x gélules
S/ 3x/jour 1 gélule (ouvrir les gélules et avaler la poudre avec de l'eau ou des aliments) pendant xxx jours
(lorsque la posologie est de 25mg de clindamycine/kg/jour en 3 prises, cela revient, pour un enfant de 12 kg, à 100 mg de clindamycine/gélule)

Autres modifications

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- L'usage du niraparib (Zejula®), non encore commercialisé, et du ramucirumab (Cyramza®, chapitre 13.2.1.) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- L'usage de l'association elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (VX-445/TEZ/IVA) et du risdiplam (Risdiplam®), non encore commercialisés, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: (Zejula®, Cyramza®, VX-445/TEZ/IVA, Risdiplam®).

Sources spécifiques

1 Brayfield A. Martindale: the complete drug reference (39th ed.). 2017.
2 Alvérine + siméticone: atteintes hépatique et hypersensibilités, La revue prescrire 2017 (Sept 1); 37 (407): 662.
3 Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, et al., Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Aliment Pharmacol Ther 2010 (Mar); 31 (6): 615-24. (doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x.)
4 Simalviane®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
5 Pholco-mereprine mono®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
6 Dupilumab (Dupixent°) et eczéma atopique chez les adultes. À envisager en cas de gêne importante et après échec de la ciclosporine, La revue prescrire 2019 (Fév 1); 39 (424): 93-4
7 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis (2018 Aug 1), NICE Technology appraisal guidance [TA534]
8 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Dupilumab for treating severe asthma with type 2 inflammation (2020 Mar 1), NICE Appraisal consultation document.
9 EL Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al., Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016 (Dec 15); 375 (24): 2335-48. (doi:10.1056/NEJMoa1610020)
10 Dupixent®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
11 Cystadrops®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
12 Commission de la transparence, République Française, Avis de la commission, 20 février 2002.
13 Fostimon®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

14 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Epilepsies: diagnosis and management (2012 Jan 11-updated: 2020 Feb 11), Clinical guideline [CG 137].

15 Phenobarbital sodium® Sterop, Résumé des Caractéristiques du Produit.

16 Thiosulfate de sodium® Sterop, Résumé des Caractéristiques du Produit.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Une évaluation européenne conclut que l'ibuprofène et le kétoprofène peuvent masquer des symptômes liés à une infection

Dans les Folia d'octobre 2019, nous attirions l'attention sur le risque de complications infectieuses graves lors de l'utilisation des AINS ibuprofène et kétoprofène. Ceci faisait suite à l'analyse des notifications de pharmacovigilance en France depuis 2000, et à la décision de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) d'approfondir l'étude de ce signal.
Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a évalué l'ensemble des données disponibles pour l'ibuprofène et le kétoprofène (rapports de cas, études (généralement) observationnelles) et a conclu que ces AINS **peuvent masquer les symptômes d'une infection (fièvre, douleur), pouvant ainsi retarder l'initiation du traitement approprié et aggraver le pronostic de l'infection[1]. Ce risque a surtout été observé dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté et de complications bactériennes de la varicelle (surinfections bactériennes cutanées et des tissus mous).** Selon le PRAC, il n'y a pas de données montrant un lien direct entre l'utilisation d'AINS et l'aggravation d'une infection : l'hypothèse immunologique selon laquelle les AINS aggraveraient les infections bactériennes par des propriétés immunomodulatrices n'est pas exclue, mais on manque de données cliniques soutenant cette hypothèse.
Le PRAC a décidé que les RCP et les notices des spécialités à base d'ibuprofène et de kétoprofène devaient clairement mentionner ce risque. Il est prévu que cela se fasse dans les prochains mois.

Commentaire du CBIP

L'évaluation du PRAC ne portait que sur l'ibuprofène et le kétoprofène. Néanmoins, il est plausible que ce risque existe avec l'ensemble des AINS. Les médecins et patients/parents doivent être conscients qu'une diminution de la douleur et de la fièvre peut masquer la gravité de l'infection. En cas de douleur et de fièvre, le paracatémol reste le premier choix. [voir Folia de mai 2018 et Répertoire chapitre 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur].

Sources spécifiques

1. EMA. PRAC recommendations on signals (Adopted at the 14-17 April 2020 PRAC meeting). Ibuprofen; ketoprofen; and fixed-dose combinations – Serious exacerbation of infections. EMA/PRAC/201784/2020. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf

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.