Folia
Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUILLET 2019

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV): gratuite également pour les garçons à partir du 1er septembre 2019

A partir du 1er septembre, la vaccination contre le HPV (Gardasil9®) sera aussi gratuite pour les garçons, dans les deux Communautés. Ceci renforce les mesures préventives contre un certain nombre de cancers liés au HPV et contre les verrues anogénitales. Il est important de surveiller l'épidémiologie des infections par le HPV et des lésions et cancers liés au HPV pour bien définir les avantages de la vaccination, et aussi pour déterminer la place future du dépistage du cancer du col de l'utérus pour les générations vaccinées.

Immunothérapie pour le cancer: les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Des effets indésirables liés au système immunitaire peuvent survenir non seulement pendant le traitement, mais également plusieurs mois après son arrêt en raison des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Identifiez ces effets indésirables, qui commencent souvent de manière non spécifique, en temps voulu et orientez rapidement le patient.

Analogues insuliniques versus insulines humaines dans le diabète de type 2

Dans la pratique clinique, les analogues insuliniques à longue durée d'action semblent présenter certains avantages par rapport aux insulines humaines isophanes, chez les patients avec un diabète de type 2. Les analogues insuliniques à durée d'action ultrarapides ne sont probablement pas plus efficaces ni plus sûrs que les insulines humaines à durée d'action rapide. Les données comparatives et de qualité font globalement défaut. Les analogues insuliniques sont plus coûteux que les insulines humaines.

Durée plus courte du "double traitement antiplaquettaire" après une endoprothèse coronaire à élution médicamenteuse?

Deux études effectuées dans la seconde moitié de 2018 ont examiné les avantages et les inconvénients d'une plus courte durée d'un double traitement antiplaquettaire (DTAP) après une endoprothèse coronaire à élution médicamenteuse, mais ne parviennent pas à répondre à la question de la durée idéale du DTAP.

BMJ Rapid Recommendation sur le traitement par association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique après un AIT ou un AVC mineur

Une *Rapid Recommendation* du *BMJ* recommande un traitement combiné de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique pendant 10 à 21 jours après un accident ischémique transitoire (AIT) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) mineur. Le CBIP affirme qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour considérer cela comme une recommandation standard.

BON À SAVOIR

Pour l'euthanasie, le propofol est la seule alternative au thiopental (thiobarbital) en cas d'indisponibilité (Mise à jour le 03/09/2019)

INFORMATIONS RÉCENTES: juin 2019

Nouveautés en première ligne
- Traumeel® solution pour injection

Nouveautés en médecine spécialisée
- élosulfase alpha (Vimizim®)
- insuline dégludec (Tresiba®)

Nouveautés en oncologie
- gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg® ▼)

- tisagenlecleucel (Kymriah®▼)

Suppressions

- amoxicilline + acide clavulanique à libération prolongée (Augmentin Retard®)
- cloxazolam (Akton®)
- huile de foie de morue + oxyde de zinc (Mitosyl®)

Nouvelles indications

- LABA + LAMA + CSI
- tofacitinib (Xeljanz®)

Autres modifications

- lévothyroxine (Euthyrox®)

PHARMACOVIGILANCE

Hyperalgésie induite par les opioïdes

Risque de psoriasis pendant le traitement par un inhibiteur du TNF

Ce mois-ci dans les Folia

Il y a eu pas mal de controverses au sujet de la vaccination, surtout ces derniers temps. Parfois, les points de vue sur la vaccination reposent davantage sur une position émotionnelle que sur des arguments rationnels. La rédaction du CBIP tente d'analyser et de commenter de manière critique les données disponibles sur les vaccins (comme pour tous les médicaments). Nous le faisons également pour la vaccination contre le HPV, qui était déjà gratuite pour les filles et qui l'est maintenant aussi pour les garçons.

La plupart des nouveaux médicaments mis sur le marché belge au cours des dernières années sont destinés à un usage spécialisé. Un certain nombre d'anticorps monoclonaux ont ainsi été ajoutés à l'arsenal de l'immunothérapie contre le cancer. Il est important que le prestataire de soins des patients recevant de tels médicaments soit conscient d'un certain nombre d'aspects concernant leur innocuité et de quelques principes de base de leur mécanisme d'action. Ce numéro des Folia souligne quelques éléments pertinents pour le médecin généraliste et le pharmacien dans le cadre de l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

C'est souvent l'endocrinologue qui décide si un patient atteint de diabète de type 2 reçoit un analogue de l'insuline ou une insuline humaine. De plus en plus, nous constatons que des patients reçoivent un analogue insulinique à longue durée d'action et, dans ce numéro des Folia, nous essayons de fournir des éléments permettant d'évaluer si ce choix est justifié ou non.

Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV): gratuite également pour les garçons à partir du 1er septembre 2019

A partir du 1er septembre 2019, le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) sera également gratuit pour les garçons, dans la Communauté flamande et la Fédération Wallonie-Bruxelles. Avant, il n'était gratuit que pour les filles. Cette décision repose sur l'Avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) de 2017 et l'analyse coût-efficacité du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) de 2019. Dans les deux Communautés, c'est le Gardasil9® (HPV9) qui sera utilisé, pour les filles et pour les garçons.
Avec l'extension de la vaccination aux garçons et l'utilisation du HPV9, les garçons vaccinés sont également protégés contre certains types oncogènes du HPV et contre les types de HPV responsables de la plupart des verrues anogénitales. Chez les garçons, on peut s'attendre au plus grand bénéfice chez les garçons qui auront plus tard des rapports homosexuels, étant donné que les virus HPV circulent plus fréquemment chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et vu que les HSH ne bénéficient pas de la protection indirecte liée à l'immunité de groupe induite par une couverture vaccinale élevée chez les jeunes filles. Par la vaccination des filles ainsi que des garçons, on s'attend à ce que la protection indirecte des personnes non vaccinées augmente en raison de l'immunité de groupe.
Il est important de suivre l'épidémiologie des infections par le HPV et des lésions et cancers liés au HPV pour bien définir le bénéfice de la vaccination en termes de prévention du cancer du col de l'utérus et des autres cancers moins fréquents liés au HPV avec une période de latence encore plus longue. Cela est également nécessaire pour déterminer la place future du dépistage du cancer du col de l'utérus pour les générations vaccinées.

Nouveau à partir du 1er septembre 2019

A partir du 1er septembre 2019, la Fédération Wallonie-Bruxelles[1] et la Communauté flamande[2] proposeront la vaccination gratuite contre le HPV également aux garçons de première année (Communauté flamande) ou de deuxième année (Fédération Wallonie-Bruxelles) d'enseignement secondaire. Avant, ce n'était le cas que pour les filles. Un schéma vaccinal en deux doses est également recommandé pour les garçons.

- Dans la Communauté flamande, comme c'est déjà le cas pour les filles, le Gardasil 9® (HPV9) sera utilisé.
- Pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, le Gardasil 9® (HPV9) sera également utilisé, tant pour les garçons que pour les filles. Cervarix® (HPV2) ne sera donc plus utilisé.

Pourquoi décider d'offrir la vaccination contre le HPV également aux garçons de 10 à 14 ans ?

La décision des Communautés d'offrir la vaccination aux garçons repose sur les éléments suivants.

- **L'Avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** sur la vaccination contre le HPV (Avis CSS9181, 2017[3]), qui recommande favorablement l'extension de la vaccination aux garçons [pour une discussion détaillée de cet Avis, voir Folia avril 2018]. Le CSS recommande que la vaccination contre le HPV vise non seulement la prévention du cancer du col de l'utérus, mais aussi la prévention d'autres cancers moins fréquents liés au HPV, ainsi que la prévention des verrues ano-génitales (condylomes acuminés), et ce chez les filles et les garçons.
- **L'analyse coût-efficacité** de la vaccination systématique des garçons contre le HPV, effectuée par **le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)** (KCE Reports 308B, janvier 2019[4]). Sur la base des études pharmaco-économiques menées dans des contextes présentant des caractéristiques similaires à celles de la situation belge, le KCE conclut que "pour prévenir l'ensemble des cancers liés au HPV, l'extension de la vaccination aux garçons présenterait un rapport coût-efficacité favorable, quel que soit le vaccin utilisé".
- Un certain nombre de facteurs plus difficiles à évaluer, tels que le fait d'éviter l'inégalité entre les sexes et le désir explicite de ne pas stigmatiser les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en concentrant la vaccination des hommes uniquement sur ce groupe, sont également des

arguments avancés par les différents auteurs (CSS, KCE, Communautés) pour décider de vacciner tant les filles que les garçons.

Quelques commentaires

- L'efficacité[5-8] du HPV2 (Cervarix®), du HPV4 (Gardasil®, plus disponible en Belgique depuis février 2019) et du HPV9 (Gardasil9®) est prouvée en termes de prévention des infections persistantes et des lésions précancéreuses (également de haut grade) au niveau du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus, causées par certains types de HPV oncogènes. Les données sur la prévention des lésions précancéreuses du pénis et oropharyngées liées au HPV sont limitées. Le HPV4 et le HPV9 réduisent considérablement l'incidence des verrues anogénitales. L'efficacité des vaccins est la plus grande chez les filles et les garçons qui sont HPV-négatifs au moment de la vaccination. Des questions subsistent quant au degré de protection croisée contre les types de virus non présents dans le vaccin, à la durée de la protection (chez les femmes, à l'heure actuelle, des preuves pour au moins 10 ans pour le HPV2 et le HPV4, au moins 6 ans pour le HPV9; chez les hommes, des preuves pour au moins 4 ans), et quant à l'ampleur de l'effet indirect de la vaccination sur les personnes non vaccinées (immunité de groupe).
- Le coût de l'extension de la vaccination contre le HPV aux garçons se situe dans les limites du coût par année de vie gagnée qui est accepté, comme le postulent les économistes de la santé. Leur affirmation prend en compte l'immunité de groupe, la réduction du coût des vaccins HPV par les économies d'échelle, la protection des HSH (vu que les virus HPV circulent plus fréquemment dans cette population) et l'égalité des sexes.
- Le suivi de l'épidémiologie des infections par le HPV et des lésions et cancers liés au HPV est nécessaire pour bien définir l'impact final de la vaccination sur l'incidence du cancer du col de l'utérus, et certainement sur l'incidence du cancer de la vulve, du vagin, de l'anus et du pénis et des cancers oropharyngés, qui sont plus rares et ont une période de latence encore plus longue que le cancer du col de l'utérus. Ceci est certainement aussi important pour déterminer la place future du dépistage du cancer (du col de l'utérus) pour les générations vaccinées. Pour donner une idée de la fréquence des cancers énumérés ci-dessus et des verrues ano-génitales, et de leur proportion qui est liée au HPV, nous reprenons dans le tableau les taux d'incidence mentionnés dans le rapport du KCE.
- Le profil d'innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain est bon, les réactions locales au site d'injection et les céphalées étant les effets indésirables les plus fréquents (voir aussi les RCP des vaccins). Le HPV9 (Gardasil 9®) fait l'objet d'une surveillance particulière au niveau européen (symbole▼), c'est-à-dire encore plus intensive que les vaccins plus anciens contre le HPV. Pour tous les vaccins HPV, il est important de signaler tous les effets indésirables suspects à l'AFMPS, afin de détecter les effets indésirables rares ou tardifs. En ce qui concerne la notification d'effets indésirables, voir la formation en ligne "Notification d'effets indésirables" dans la section "Auditorium" sur notre site Web.

Sources spécifiques

1 http://vaccination-info.be/vaccinations-recommandees/enfant-de-11-14-ans/vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-responsable-des-cancers-du-col-de-l-uterus (message de 16/04/2019)

2 https://www.zorg-en-gezondheid.be/hpv-vaccinatie-ook-voor-jongens (message de 14/12/2018)

3 CSS. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain (CSS 9181) (Juillet 2017: https://www.health.belgium.be/fr/avis-9181-papillomavirus-humain. CSS. Fiches de vaccination contre le papillomavirus humain (HGR 9181) (2017) : https://www.health.belgium.be/fr/fiches-de-vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-9181

4 KCE. Analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre le virus HPV. KCE Reports 308A (2019). Via https://kce.fgov.be/fr/analyse-co%C3%BBt-efficacit%C3%A9-de-la-vaccination-des-gar%C3%A7ons-contre-le-virus-hpv ; le résumé en français peut être consulté via https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308B_Vaccination_HPV_garcons_Synthese.pdf

5 Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD009069 (doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3)

6 Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. BMC Medicine 2018; 16: 110 (doi:10.1186/s12916-018-1098-3)

7 Suijkerbuijk AW, Donken R, Lugner AK, de Wit GA, Meijer CJ, de Melker HE et al. The whole story: a systematic review of

economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. Expert Rev Vaccines 2017; 16: 361-75

8 Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review. Adv Ther 2015; 32: 10-30

Immunothérapie pour le cancer: les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Il existe différentes formes d'immunothérapie contre le cancer. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent être utilisés pour plusieurs types de tumeurs. Ces anticorps monoclonaux lèvent "l'inhibition" naturelle des lymphocytes T qui sont les soldats du système immunitaire pour qu'ils puissent reconnaître et éliminer les cellules tumorales. Ce mécanisme d'action est tout à fait différent des autres thérapies anti-cancéreuses. Malgré des résultats impressionnants dans des études portant sur un petit nombre de patients, ces traitements ne concernent qu'une minorité de patients cancéreux. Ils ont un profil d'effets indésirables spécifique découlant de leur mode d'action. En particulier, des réactions auto-immunes contre les tissus normaux peuvent se produire pendant le traitement mais peuvent également se produire plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Il est important d'identifier rapidement ces effets indésirables liés au système immunitaire, qui commencent souvent de manière non spécifique, et d'orienter rapidement le patient.

L'immuno-oncologie consiste à faire appel au système immunitaire pour lutter contre le cancer. Des recherches sont en cours pour évaluer l'efficacité de ces traitements. Il existe différentes formes d'immunothérapie (par exemple la thérapie par vaccination, la thérapie cellulaire). Certaines de ces formes ne sont pas encore utilisées en Belgique ou ne sont actuellement utilisées que dans des études[1]. Quand les oncologues parlent aujourd'hui d'immunothérapie, ils se réfèrent souvent aux *inhibiteurs de points de contrôle immunitaires*. Cet article traite *des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires* disponibles sur le marché belge (situation au 1er mai 2019), en portant une attention particulière à leur profil d'effets indésirables spécifique.

Mode d'action

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont des anticorps monoclonaux. Ils ciblent les récepteurs des lymphocytes T *Cytotoxic T Lymphocyte associated Antigen 4* (CTLA-4) (ipilimumab) et *Programmed cell Death 1* (PD-1) (nivolumab et pembrolizumab). En outre, il existe des anticorps monoclonaux qui se lient au *Programmed cell Death 1-ligand* (PD-L1) (atézolizumab, avélumab, durvalumab), un ligand de PD-1, à la surface des cellules tumorales. Dans des circonstances normales, par exemple après l'élimination d'un agent pathogène (tel qu'une bactérie ou un virus), l'activation des récepteurs des lymphocytes T, CTLA-4 et PD-1, joue un rôle dans la prévention d'une activité excessive du système immunitaire. Cela freine le système immunitaire. Les récepteurs CTLA-4 et PD-1 sur les lymphocytes T sont donc des régulateurs négatifs ou des "points de contrôle" de l'activation et de la fonction de ces cellules et, dans des circonstances normales, contribuent à l'homéostasie immunologique. Certaines cellules tumorales sont capables d'activer ces régulateurs négatifs, leur permettant ainsi d'échapper au contrôle par le système immunitaire.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires inhibent le fonctionnement des freins naturels (CTLA-4 et PD-1) du système immunitaire et rétablissent ainsi l'activité des lymphocytes T antitumorales. Cela permet au système immunitaire de reconnaître et d'éliminer les cellules tumorales. Cependant, en raison de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires augmentent les risques de réactions auto-immunes dans les tissus normaux (voir ci-dessous). Ces découvertes sont considérées comme une percée dans la lutte contre le cancer pour laquelle le prix Nobel de médecine a été attribué en 2018[2].

Indications

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent être efficaces dans divers types de tumeurs, même à un stade très avancé. Actuellement, un grand nombre d'études sont en cours ou prévues avec ces médicaments dans divers types de tumeurs[3]. Les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 sont autorisés en Belgique et remboursés par L'INAMI dans certaines indications telles que les mélanomes, le cancer du poumon, le lymphome de Hodgkin, le cancer de la vessie, le cancer du rein et les cancers de la tête et du

cou; et l'ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, dans le mélanome et le cancer du rein. Ils sont devenus le traitement standard d'un certain nombre de cancers. Une discussion détaillée de l'efficacité de ces produits dépasse le cadre de cet article[4].

Des résultats impressionnants sont observés chez un petit nombre de patients, des succès qui ont atteint la presse au cours de la phase initiale de ces traitements. Afin de prévenir les attentes irréalistes, il faut savoir que ces traitements ne fonctionnent que chez une minorité de patients cancéreux. L'interaction entre le système immunitaire et le cancer est complexe. Par exemple, toutes les tumeurs ne sont pas également immunogènes et le microenvironnement tumoral (qui crée localement un environnement immunosuppresseur) joue également un rôle important dans cette interaction. Les recherches actuelles se concentrent donc, soit, sur des biomarqueurs permettant de prédire chez quels patients ces traitements coûteux seront efficaces, soit sur la combinaison avec d'autres traitements (chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées, par exemple) ou enfin sur d'autres régulateurs du système immunitaire que CTLA-4 et PD-1/PD-L1.

Aspects de sécurité

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont un profil de sécurité unique par rapport aux autres traitements anticancéreux. Compte tenu du mécanisme d'action discuté ci-dessus, il faut surtout penser aux réactions auto-immunes possibles ciblant les tissus normaux. Les effets indésirables liés au système immunitaire sont souvent légers à modérés (des fréquences très variables sont signalées) mais ils peuvent aussi être graves et mettre la vie en danger. Les patients sous immunothérapie font donc l'objet d'une surveillance étroite dans la pratique. En général, l'ipilimumab (anti-CTLA-4) est plus toxique que les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et des effets indésirables liés au système immunitaire se produisent plus fréquemment lorsque l'on combine des inhibiteurs de CTLA-4 avec des inhibiteurs de PD-1/PD-L1. Les effets indésirables liés au système immunitaire peuvent se manifester au niveau de n'importe quel organe. En général, les symptômes au niveau de la peau (éruption cutanée, démangeaisons) sont les plus courants. Les autres effets indésirables liés au système immunitaire incluent la fatigue, arthrite, colite, dysfonctionnement de la thyroïde (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie), hypophysite, insuffisance surrénalienne, pneumopathie inflammatoire et hépatite[5, 6]. Au début, les plaintes sont souvent **non spécifiques** :

- La diarrhée et/ou les douleurs abdominales peuvent être les symptômes d'une colite débutante.
- L'hypophysite sévère peut initialement se manifester par des maux de tête non spécifiques ; une détérioration soudaine de l'état général peut se produire.
- Des problèmes respiratoires, tels que toux et dyspnée, peuvent être le signe d'une pneumonie débutante.

La plupart des effets indésirables sont réversibles s'ils sont détectés tôt et traités correctement. Il est également important que les médecins généralistes et les autres spécialistes non oncologues sachent que ces effets indésirables peuvent survenir **des mois après la fin du traitement**. L'approche des effets indésirables liés au système immunitaire dépend de l'organe touché et du degré de toxicité. Il nécessite une expérience et des compétences spécifiques[6, 7]. Par exemple, il peut être nécessaire d'interrompre temporairement l'immunothérapie et de démarrer des corticostéroïdes. **La reconnaissance précoce** des effets indésirables liés au système immunitaire est essentielle pour éviter une issue fatale ou une morbidité permanente. La vigilance et l'orientation rapide sont primordiaux.

Sources spécifiques

1 https://www.allesoverkanker.be/immunotherapie

2 Le prix Nobel de médecine 2018https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/

3 Tang J, Yu JX, Hubbard-Lucey VM, et al. Trial watch: the clinical trial landscape for PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2018;17(12):854-855. doi: 10.1038/nrd.2018.210.

4 Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. J Immunother Cancer 2018;6(1):8. doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.

5 Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. JAMA 2018;320(16):1702-1703. doi:

10.1001/jama.2018.13995.

6 Guide des patients ESMO pour les effets secondaires de l'immunothérapie.
https://www.esmo.org/content/download/138227/2546564/file/FR-Guide-pour-les-Patients-les-Effets-Secondaires-Lies-a-l-Immunotherapie.pdf

7 Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225

Analogues insuliniques versus insulines humaines dans le diabète de type 2

Ces dernières années, les analogues insuliniques (à durée d'action ultrarapide et à longue durée d'action) ont progressivement remplacé les insulines humaines (à durée d'action rapide ou intermédiaire) dans les habitudes de prescription. L'insuline glargine, un analogue à longue durée d'action, et l'insuline aspart, un analogue à durée d'action ultrarapide, sont respectivement 12ème et 22ème au top 25 des dépenses INAMI en 2017 pour les médicaments dans le secteur ambulatoire[1], alors qu'aucune insuline humaine ne s'y retrouve.

Analogues insuliniques à longue durée d'action versus insulines humaines à durée d'action intermédiaire

Les analogues insuliniques à longue durée d'action (insuline détémir et insuline glargine) ont été développés dans le but d'augmenter la stabilité de l'effet, la résorption des insulines humaines (insulines isophanes à durée d'action intermédiaire) présentant une importante variabilité intra-individuelle.
La *Cochrane Collaboration* a publié une méta-analyse, comparant les analogues insuliniques à longue durée d'action aux insulines humaines isophanes (durée d'action intermédiaire), dans le diabète de type 2[2]. Globalement la qualité des preuves disponibles est jugée trop faible par les auteurs pour des conclusions formelles, principalement parce que la plupart des études incluses ne sont pas effectuées en double-aveugle et du fait d'inconsistances dans les rapports d'événements (en particulier en ce qui concerne les hypoglycémies). Le contrôle glycémique est similaire quel que soit le type d'insuline (analogues ou humaines), et toutes entraînent une prise de poids et des hypoglycémies. Les auteurs de la méta-analyse concluent que, si avantage il y a (des analogues insuliniques à longue durée d'action), celui-ci est limité, et qu'il concerne un risque plus faible d'hypoglycémie, mais uniquement nocturne. **Update février2022**: cette méta-analyse a été mise à jour: voir Folia de mars 2022 pour plus d'informations ; cette mise à jour ne remet pas en question nos conclusions à propos des analogues insuliniques à longue durée d'action.

Dans la pratique clinique, il semble néanmoins que les caractéristiques des analogues insuliniques à longue durée d'action apportent un avantage par rapport à l'insuline humaine isophane. Cette dernière nécessite un mélange soigneux avant l'administration (il faut faire pivoter lentement le stylo de haut en bas au moins 20 fois avant l'injection), ce qui est une contrainte que les analogues insuliniques n'ont pas. Lorsque le mélange n'est pas suffisant, cela peut augmenter le risque de dosage inadéquat et, par exemple, le risque d'hypoglycémies nocturnes. Les hypoglycémies nocturnes impactent également la confiance du patient dans son traitement, contribuant ainsi à l'inertie thérapeutique.

Deux études épidémiologiques rétrospectives américaines, menées chez des patients diabétiques de type 2, apportent quelques informations supplémentaires. Rappelons néanmoins le faible niveau d'évidence que l'on peut retirer de ce genre d'études où le risque de biais et de facteurs confondants est élevé. Par ailleurs, le contrôle glycémique est généralement meilleur chez les patients belges atteints de diabète de type 2 et traités avec de l'insuline, que dans les cohortes incluses dans ces études[6].

- La première étude[3] ne montre pas de différence entre un analogue insulinique à longue durée d'action et l'insuline humaine isophane à durée d'action intermédiaire sur les admissions aux urgences pour hypoglycémies. Le contrôle glycémique avec les analogues de l'insuline était par contre statistiquement légèrement meilleur mais sans pertinence sur le plan clinique (différence moyenne de 0,22 % d'HbA1c).
- La seconde étude[4] a évalué l' impact du switch entre un analogue insulinique à longue durée d'action et une insuline humaine isophane à durée d'action intermédiaire. Le contrôle glycémique est devenu légèrement moins bon sans que cela ne soit cliniquement pertinent non plus (différence en HbA1c de 0,14 %) et sans entraîner plus d'événements hypo- ou hyperglycémiques sérieux.

Analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide versus insulines humaines à durée d'action rapide

Les analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide (insuline glulisine, insuline aspart et insuline

lispro) sont plus rapidement résorbés, avec des concentrations plasmatiques maximales plus élevées, que les insulines humaines à durée d'action rapide. Ils se rapprochent de ce fait d'avantage du profil physiologique de l'insuline en réponse à un repas. Ces caractéristiques laissaient espérer un meilleur contrôle de la glycémie, un risque moindre d'hypoglycémies et un bénéfice global sur la qualité de vie des patients insulinodépendants[5]. Dans les faits, en particulier dans le diabète de type 2, il semble que cela ne soit pas clairement le cas.
La *Cochrane Collaboration* a publié une méta-analyse, comparant les analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide aux insulines humaines à durée d'action rapide, dans le diabète de type 2[5]. Globalement la qualité des preuves disponibles est jugée trop faible par les auteurs pour des conclusions formelles, pour les mêmes raisons que décrites dans la Cochrane Review évaluant les analogues à longue durée d'action (voir ci-dessus). Le contrôle glycémique est similaire quel que soit le type d'insuline (analogues ou humaines), et toutes entraînent une prise de poids et des hypoglycémies, sans que l'on puisse mettre en évidence une différence.

En conclusion

Les analogues de l'insuline (tant à action ultrarapide qu'à longue durée d'action) ont progressivement remplacé les insulines humaines dans les habitudes de prescription, malgré une balance bénéfice/risque similaire, dans les études cliniques, et un coût plus élevé. Dans la pratique clinique, les analogues insuliniques à longue durée d'action semblent présenter certains avantages par rapport aux insulines humaines isophanes (en termes de facilité d'emploi et d'inertie thérapeutique). Dans le diabète de type 2, les analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide ne présentent pas d'avantage par rapport aux insulines humaines à durée d'action rapide.
Le CBIP est d'avis qu'il serait utile de disposer de plus d'études cliniques de bonne qualité, comparant des analogues insuliniques par rapport aux insulines humaines. Ceci permettrait de déterminer avec plus de précision les catégories de patients diabétiques les plus susceptibles de retirer un avantage des analogues insuliniques, qui sont plus coûteux que les insulines humaines.

Sources spécifiques

1 Infospot - Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2017- Juillet - Août - Septembre 2018. Via https://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/infospot-top-25-2017.aspx
2 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3. Update de cette Méta-analyse : Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.
3 Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA 2018; 320(1):53-62. doi: 10.1001/jama.2018.7993.
4 Luo J, Khan NF, Manetti T, et al. Implementation of a Health Plan Program for Switching From Analogue to Human Insulin and Glycemic Control Among Medicare Beneficiaries With Type 2 Diabetes. JAMA. 2019 Jan 29;321(4):374-384. doi: 10.1001/jama.2018.21364
5 Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Gerlach FM. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228.
6 Lavens A, Chao S, Buysschaert M, Krzentowski G, Mathieu C, Nobels F, Vandemeulebroucke E, Verhaegen A, Doggen K, Van Casteren V. Initiative pour la Promotion de la qualité et de l'Epidémiologie du Diabète sucré – IPQED. Direction opérationnelle Santé Publique et Surveillance, 2016, Bruxelles. Institut Scientifique de Santé Publique. Via https://www.sciensano.be/sites/www.wiv-isp.be/files/ipqed_report_2014_fr_final_electronique.pdf

Durée plus courte du "double traitement antiplaquettaire" après une endoprothèse coronaire à élution médicamenteuse?

Après la pose d'une endoprothèse coronaire à élution médicamenteuse (EEM), le patient est d'abord traité par une thiénopyridine (clopidogrel, prasugrel) ou par le ticagrélor, en association avec l'acide acétylsalicylique (double traitement antiplaquettaire: DTAP). La durée de ce traitement est sujette à discussion. Deux études effectuées dans la seconde moitié de 2018 ont examiné si une durée plus courte du DTAP que celle recommandée classiquement après une endoprothèse coronaire à élution médicamenteuse offre des avantages.

Dans l'étude DAPT-STEMI, après un suivi total de 24 mois, un DTAP pendant 6 mois n'était "pas inférieur" à un DTAP pendant 12 mois sur un critère d'évaluation primaire composé de mortalité globale, de morbidité cardiovasculaire et de saignement majeur.
Dans l'étude GLOBAL LEADERS, après un traitement d'une durée totale de 24 mois, un DTAP pendant un mois suivi d'une monothérapie par ticagrélor n'était pas supérieur à un schéma thérapeutique classique (12 mois de DTAP, suivis d'un traitement par acide acétylsalicylique en monothérapie) sur un critère d'évaluation primaire composé de mortalité globale et d'un nouvel infarctus du myocarde.

Ces deux études n'offrent pas de base suffisante pour mieux déterminer la durée optimale du DTAP. Dans l'attente d'autres études, il convient donc de suivre les directives actuelles : DTAP pendant 12 mois après endoprothèse à élution médicamenteuse après un syndrome coronarien aigu et DTAP pendant 6 mois après endoprothèse à élution médicamenteuse en cas de maladie coronarienne stable.

Après la pose d'une endoprothèse coronarienne à élution médicamenteuse (EEM), le patient doit être traité avec une thiénopyridine (clopidogrel, prasugrel) ou avec le ticagrélor, en association avec l'acide acétylsalicylique (double traitement antiplaquettaire : DTAP). La durée de ce traitement est sujette à discussion. Dans les directives actuelles[1,2], lorsqu'on place une EEM après un syndrome coronarien aigu, on préconise une durée de DTAP de 12 mois suivie d'un traitement à vie d'acide acétylsalicylique en monothérapie. En cas de maladie coronarienne stable, lorsqu'on place une EEM, on préconise une durée de DTAP de 6 mois, suivie d'un traitement à vie d'acide acétylsalicylique en monothérapie. Toutefois, les directives laissent la possibilité de raccourcir ou de prolonger la durée du DTAP en fonction du risque de saignement du patient.
Une récente analyse post-hoc rétrospective, basée sur les données de 8 grandes études randomisées, suggère que les patients sans risque accru de saignement peuvent bénéficier d'une plus longue durée de DTAP[3]. Cette hypothèse doit faire l'objet d'une évaluation plus approfondie dans le cadre d'études prospectives. Bien que certains experts soutiennent que la durée du DTAP devrait être encore prolongée, ces dernières années, des efforts ont été plutôt faits pour la raccourcir, en raison du risque plus élevé de saignement d'une double thérapie et de la plus faible fréquence de thromboses de l'endoprothèse avec les actuelles EEM de deuxième génération (c.-à-d. les endoprothèses avec le zotarolimus, l'évérolimus ou le ridaforolimus et un design plus fin avec une plus grande biocompatibilité). Deux études effectuées dans la seconde moitié de 2018 ont examiné les avantages et les inconvénients d'un DTAP plus court, mais n'ont pas répondu à la question de la durée idéale du DTAP.

L'étude DAPT-STEMI

Cette étude randomisée, non en aveugle, a été effectuée chez 870 patients chez lesquels une EEM de deuxième génération a été placée après un syndrome coronarien aigu[4]. Un DTAP pendant 6 mois était "non inférieur" à un DTAP pendant 12 mois pour un critère d'évaluation primaire composé de mortalité, morbidité cardiovasculaire et saignement majeur, après un suivi total de 24 mois.
Les résultats sont difficiles à interpréter parce que l'incidence du critère d'évaluation primaire était faible et l'intervalle de confiance large. Cela est d'autant plus vrai pour les différentes composantes du critère d'évaluation primaire, pour lesquelles aucune différence significative entre les deux durées de traitement n'a été démontrée. La combinaison des effets souhaitables et des effets indésirables dans le critère

d'évaluation primaire fait qu'il est difficile d'évaluer les avantages et les inconvénients d'un DTAP plus court. Des études de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer l'équivalence des deux durées de traitement.

L'étude GLOBAL LEADERS

L'étude GLOBAL LEADERS, beaucoup plus vaste, randomisée et en non aveugle, a été réalisée chez 15.968 patients chez lesquels une endoprothèse de troisième génération (avec polymère biorésorbable) avait été implantée en raison d'un syndrome coronarien aigu ou de maladie coronarienne stable[5]. Après 2 années de traitement, un traitement à base de ticagrélor (1 mois de DTAP initial avec ticagrélor et acide acétylsalicylique suivi d'un traitement par ticagrélor en monothérapie) n'était pas supérieur à un traitement classique (12 mois de DTAP avec ticagrélor ou clopidogrel et acide acétylsalicylique, suivis d'un traitement par acide acétylsalicylique en monothérapie) sur un critère d'évaluation primaire composé de mortalité et de nouvel infarctus du myocarde.

L'étude a été publiée dans les médias nationaux en été 2018 avec des titres tels que: "Les anticoagulants chers ne valent pas mieux que les aspirines bon marché pour les patients cardiaques qui ont reçu une endoprothèse". Etant donné le design complexe de l'étude, avec d'une part une réduction significative de la durée du DTAP dans le groupe expérimental au cours de la première année de l'étude, et d'autre part l'utilisation d'un antiagrégant plus puissant (ticagrélor) dans le groupe expérimental pendant la deuxième année de l'étude, il est difficile de se prononcer sur la durée optimale du DTAP après avoir placé un EEM. Cette étude ne permet pas non plus de se prononcer, basé sur la deuxième année de traitement, quant à la place de l'acide acétylsalicylique en monothérapie par rapport au ticagrélor en monothérapie parce que les patients du groupe recevant du ticagrélor et du groupe recevant de l'acide acétylsalicylique recevaient un traitement différent pendant la première année de l'étude. La seule conclusion claire est que le traitement expérimental proposé n'était pas meilleur que le traitement standard actuel. Le schéma de traitement classique reste donc préférable, certainement compte tenu également de la moindre observance thérapeutique avec le ticagrélor, le coût élevé du ticagrélor et la nécessité de prendre le ticagrélor deux fois par jour.

Sources spécifiques

1 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease. Eur Heart J 2018;39:213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419

2 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2016;68:1082-115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513

3 Costa F, Van Klaveren D, Feres F, James S, Räber L et al. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2019;73:741-54. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.048

4 Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. BMJ 2018;363:k3793. doi: 10.1136/bmj.k3793

5 Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed bij aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. Lancet 2018;392:940-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0

BMJ Rapid Recommendation sur le traitement par association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique après un AIT ou un AVC mineur

La *Rapid Recommendation* du *BMJ* recommande d'administrer un double traitement antiplaquettaire (clopidogrel 75 mg p.j., après une dose unique de 300 mg, et d'acide acétylsalicylique à 75-325 mg p.j.) pendant 10 à 21 jours après un AIT ou un AVC mineur. Le CBIP affirme qu'il existe des arguments pour envisager cela, mais les preuves sont insuffisantes pour considérer cela comme une recommandation standard générale.

L'étude POINT[1], discutée dans les Folia de septembre 2018, a montré qu'un traitement combiné de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique (double traitement antiplaquettaire ou DTAP) pendant 3 mois après un AIT ou un AVC mineur était plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul en termes de récidives d'AVC, mais ceci au prix de saignements majeurs plus fréquents. Comme discuté dans la Fiche de transparence "AVC: prévention secondaire", l'acide acétylsalicylique en monothérapie est le premier choix pour la prévention secondaire d'AVC chez les patients sans fibrillation auriculaire (FA) ou valvulopathie. Le CBIP affirme que des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si, en l'absence de tout effet sur la mortalité et l'autonomie, l'avantage de l'association au clopidogrel l'emporte sur le risque accru d'hémorragie.
Depuis plusieurs années, The *BMJ* formule des *Rapid Recommendations* lorsqu'un comité d'experts juge que les résultats d'une étude devraient modifier la pratique. L'étude POINT a maintenant donné lieu à une telle *Rapid Recommendation*[2].
Une revue systématique avec méta-analyse[3] de 3 études, menées dans le cadre de ce programme *"Rapid Recommendation"*, confirme que la DTAP réduit significativement le risque de récidives non fatales d'AVC dans les 3 premiers mois par rapport à un traitement par l'acide acétylsalicylique seul. Il n'y avait aucun effet sur la mortalité. Toujours dans la méta-analyse, la DTAP est associée à une augmentation du risque de saignement (bien que cela soit à peine non statistiquement significatif pour les saignements extracrâniens modérés à sévères).

Bien que le double traitement dans les études incluses ait été administré pendant 3 mois, la *Rapid Recommendation* recommande d'administrer le DTAP (clopidogrel 75 mg p.j., après une dose de charge unique de 300 mg, et acide acétylsalicylique 75-325 mg p.j.) pendant seulement 10 à 21 jours après un AIT ou un AVC mineur, une option qui est déjà également "à prendre en considération" selon les directives américaines[4]. Cette recommandation est fondée sur l'observation que la plupart des récidives d'AVC sont survenues au cours des 10 premiers jours et qu'un bénéfice possible après plus de 21 jours semblait très peu probable, mais que le risque de saignement est resté aussi élevé pendant toute la période du traitement. La durée du DTAP recommandée ici n'a pas été testée dans une RCT et ne peut pas encore être simplement recommandée, mais mérite une évaluation plus approfondie.

Sources spécifiques

1 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med 2018;379:215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410

2 Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, Guyatt G, O'Donnell M et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischemic stroke: a clinical practice guideline. BMJ 2018;363:k5130. doi: 10.1136/bmj.k5130

3 Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack : systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;363:k5108. doi: 10.1136/bmj.k5108

4 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018;49:e46-e110. doi 10.1161/STR.0000000000000158

Bon à savoir

Pour l'euthanasie, le propofol est la seule alternative au thiopental (thiobarbital) en cas d'indisponibilité (Mise à jour le 03/09/2019)

Le thiopental est utilisé pour pratiquer l'euthanasie. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, il induit un coma profond et peut dans certains cas déjà provoquer un arrêt respiratoire et le décès. Si après cela, le patient n'est pas encore décédé , un médicament curarisant (« relaxant musculaire ») est ensuite administré, ce qui conduit au décès.
Le thiopental n'étant pas commercialisé en Belgique, il est importé de l'étranger via une « dérogation » spéciale depuis 2011. Néanmoins, même par le biais de cette importation, le thiopental est actuellement temporairement indisponible. Ce problème ne serait résolu qu'en *juillet 2019*. Il n'est pas certain que les stocks existants dans les hôpitaux seront suffisants. **[Addition du 03/09/2019: le problème de l'indisponibilité du thiopental est résolu.]** Le problème serait dû à une pénurie de matières premières chez le producteur et pourrait se reproduire à l'avenir. L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) suit de près la situation.

*En cas de pénurie, **le propofol** est la seule alternative au thiopental* [voir Répertoire chapitre 18.1. et 18.1.1.]. Les experts belges, la directive LEIF (Forum d'information sur la fin de vie) et la directive néerlandaise KNMG/KNMP pour la pratique de l'euthanasie recommandent l'utilisation de ce produit comme alternative au thiopental.

Pour la mise en pratique générale de l'euthanasie, nous référons à la directive fournie par LEIF (https://leif.be/professionele-info/professionele-leidraad), via la directive KNMG/KNMP néerlandaise (https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/euthanasie.htm) ou l'Association de pharmaciens belges (APB) (http://www.appl.be/Upload/Euthanasie_DOCU_FR_2018.pdf).

Il y a quelques **points d'attention** spécifiques à l'utilisation du propofol :

1. Le propofol est administré **par voie intraveineuse** via perfusion ou injection. Les deux méthodes sont aussi efficaces l'une que l'autre. Contrairement au thiopental, une pompe en élastomère **ne** peut être utilisée avec le propofol. Le propofol, comme le thiopental, ne peut être pris *par voie orale*. Il ne s'agit donc pas d'une alternative au pentobarbital, où le patient prend lui-même le médicament en cas de suicide assisté.

2. La directive néerlandaise recommande une injection de 1.000 mg de propofol. Il existe des seringues préremplies de 500 mg/50 ml ou 1 g/50 ml, mais aussi des flacons de 50 ml à 20 mg/ml. Les flacons et seringues de propofol sont prêts à l'emploi. Les experts belges affirment, par expérience, qu'**injecter 500 mg de propofol suffit généralement** à provoquer le décès. La seconde seringue ou le reste du flacon est conservé à portée de main et injecté si le patient ne meurt pas immédiatement. Le médicament curarisant n'est souvent plus nécessaire après cela, mais il est préférable de le garder à disposition.

3. Chez environ 10 % des personnes, l'injection de propofol provoque une **douleur** au niveau de la veine où elle est injectée. Par conséquent, il est préférable d'injecter préalablement **2 ml de lidocaïne à 1 %**, en moins de 30 secondes. **L'administration de lidocaïne ne garantit néanmoins pas une injection sans douleur.** Informez-en donc préalablement le patient et les autres personnes présentes lors de l'euthanasie. Il est nécessaire d'utiliser une aiguille de perfusion de 20 G ou 18 G, et *non une aiguille à ailette*. Les aiguilles plus fines ou les aiguilles à ailette ont l'inconvénient que la partie de l'aiguille qui se trouve dans la veine est plus courte. Il existe un risque réel que l'aiguille ne reste pas fixée par voie intraveineuse à la suite d'un mouvement et qu'on injecte involontairement par voie sous-cutanée. L'injection à travers une aiguille plus fine est plus difficile en raison de la résistance plus élevée. Il est donc **préférable** de vérifier **à l'avance** la faisabilité de l'injection et, éventuellement, placer une perfusion. Ne placez pas de *perfusion plus d'une journée à l'avance*. Si ce serait quand même le cas, il faut la rincer une fois par jour avec 5 ml de solution de NaCl à 0,9 % ou installer une perfusion de garde. Si la mise en place de la perfusion est difficile, demandez de l'aide.

4. *Dans le cas d'une injection,* la solution de propofol est injectée en 5 minutes maximum. Également dans le cas où *une perfusion est utilisée*, le propofol doit être introduit par le sac de perfusion au patient endéans les 5 minutes. Rincez ensuite, dans les deux cas, le système de perfusion avec 10 ml de solution de NaCl à 0,9 % avant d'utiliser le produit curarisant.

5. Le propofol est un médicament hospitalier. Ce n'est que dans le contexte de l'euthanasie qu'il peut également être délivré par un pharmacien d'officine dans une pharmacie ouverte au public, et administré en dehors de l'hôpital. Dans ce cas, le médecin prescripteur doit être le médecin qui pratique l'euthanasie et il doit aller chercher en personne le médicament à la pharmacie. Dans les hôpitaux il existe des protocoles internes à ce sujet. La prescription doit être faite au nom du patient et avec la mention spécifique qu'il s'agit d'une euthanasie.

Sources spécifiques

1 KNMG/KNMP richtlijn 2012. Uitvoering euthanasie en hulp bij zelfdoding.https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/euthanasie.htm. Consulté le 20 mai 2019.

2 LEIF. Professionele leidraad. https://leif.be/professionele-info/professionele-leidraad. Consulté le 20 mai 2019.

3 APB. Euthanasie. Directives pratiques pour le pharmacien. http://www.appl.be/Upload/Euthanasie_DOCU_FR_2018.pdf. Consulté le 25 mai 2019.

Informations récentes juin 2019

Nouveautés en première ligne
- Traumeel® solution pour injection

Nouveautés en médecine spécialisée
- élosulfase alpha
- insuline dégludec

Nouveautés en oncologie
- gemtuzumab ozogamicine
- tisagenlecleucel

Suppressions
- amoxicilline + acide clavulanique à libération prolongée
- cloxazolam
- huile de foie de morue + oxyde de zinc

Nouvelles indications
- LABA + LAMA + CSI
- tofacitinib

Autres modifications
- lévothyroxine

▼: 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

Traumeel® solution pour injection

Positionnement et avis du CBIP: le **Traumeel ®** (chapitre 20.4) est un médicament homéopathique qui existe maintenant aussi en solution pour injection. Il a pour indication les blessures traumatiques et l'inflammation aiguë ou chronique du système musculo-squelettique. L'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo n'est pas prouvée (voir Folia janvier 2018).

Innocuité

- Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées, dont la fréquence n'est pas connue[1]

Coût Environ 2€/flacon, non remboursé.

Nouveautés en médecine spécialisée

élosulfase alpha (Vimizim®)

Positionnement : l'**élosulfase alpha** (**Vimizim®▼,** chapitre 20.3, médicament orphelin) est une nouvelle spécialité ayant pour indication la mucopolysaccharidose de type IV A, une maladie métabolique congénitale.

Innocuité

- Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions liées à la perfusion (survenant après le début de la perfusion jusqu'à la fin du jour suivant la perfusion): troubles gastro-intestinaux, céphalées, fièvre, dyspnée. Des réactions d'hypersensibilité graves sont possibles.[2]
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) ▼ est à disposition des professionnels de la santé.

Coût 795€ pour un flacon, non remboursé au 1er juin 2019.

insuline dégludec (Tresiba®)

Positionnement et avis du CBIP: l'**insuline dégludec (Tresiba®,** chapitre 5.1.1.4) est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action commercialisé en monothérapie. Dans le diabète de types 1 et 2, son efficacité sur le contrôle de l'HbA1c et son profil de sécurité sont similaires aux autres analogues insuliniques à longue durée d'action (glargine et détémir). Les analogues insuliniques à longue durée d'action provoqueraient moins d'hypoglycémies nocturnes que les insulines à durée d'action intermédiaire. L'insuline dégludec pourrait provoquer encore moins d'hypoglycémies graves ou nocturnes que les autres analogues insuliniques à longue durée d'action. Une étude de sécurité cardiovasculaire demandée par la *Food and Drug Administration* (FDA) n'a pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire par rapport à l'insuline glargine. **Le CBIP est d'avis** que cette insuline est une option possible chez les patients à haut risque d'hypoglycémie. Le patient doit être averti des différentes concentrations disponibles pour limiter le risque d'erreurs.

L'insuline dégludec est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action commercialisé en monothérapie. Elle existait déjà sur le marché en association avec le liraglutide.

Indication selon le RCP

"Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir d'1 an."

Efficacité

- L'insuline dégludec a été comparée dans des études ouvertes à l'insuline glargine et à l'insuline détémir (également des analogues insuliniques à longue durée d'action) chez des patients atteints de diabète de types 1 et 2 et a été démontrée non-inférieure sur le contrôle de l'HbA1c. [3-5]
- Elle n'a pas été comparée aux insulines à durée d'action intermédiaire.
- Il n'existe pas d'études évaluant un éventuel bénéfice sur les complications du diabète.

Innocuité

- Le profil d'effets indésirables, les interactions et précautions d'emploi sont ceux des insulines, avec en particulier un risque d'hypoglycémies et une prise de poids (voir 5.1.1. Insuline)
- Les analogues insuliniques à longue durée d'action entraîneraient moins d'hypoglycémies nocturnes que les insulines intermédiaires.[5]
- Certaines études ont montré moins d'hypoglycémies, notamment graves ou nocturnes, avec l'insuline dégludec qu'avec l'insuline glargine.[4,5] Cet effet est plus marqué dans le cas d'un diabète de type 1.[6,7]
- Une étude de sécurité cardiovasculaire randomisée sur 2 ans (DEVOTE) chez des patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire a montré que l'insuline dégludec n'était pas inférieure à l'insuline glargine sur la survenue d'événements cardiovasculaires.
- Selon le RCP, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des patients et des professionnels de la santé.

Posologie

- Injection sous-cutanée 1x par jour. Le moment de l'administration peut être variable et ne doit pas être lié au repas. Le patient doit être averti de l'existence de 2 concentrations disponibles pour cette insuline (100 et 200UI/ml), afin de diminuer le risque d'erreur. [3,8]

Coût Entre 54 et 64€, similaire aux autres analogues insuliniques à longue durée d'action, remboursé en a!

Nouveautés en oncologie

gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg® ▼)

Positionnement: le **gemtuzumab ozogamicine** (**Mylotarg®▼,** chapitre 13.6, médicament orphelin) est un nouvel anticorps monoclonal combiné à un agent cytotoxique utilisé en oncologie pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde. Son profil de sécurité est celui des antitumoraux. Il expose plus spécifiquement à un risque d'atteinte hépatique.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents sont surtout ceux des médicaments antitumoraux (voir13. Médicaments antitumoraux): infections, troubles gastro-intestinaux, fatigue, stomatite, céphalées (>30%). Des hémorragies sont possibles.
- En raison d'un risque d'atteinte hépatique, une surveillance biologique (enzymes hépatiques, bilirubine) et clinique (ictère, hépatomégalie, ascite) est conseillée.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée[9]

Coût 7632€ pour un flacon remboursé en a!

tisagenlecleucel (Kymriah®▼)

Positionnement: le **tisagenlecleucel** (**Kymriah®▼**, chapitre 13.8, médicament orphelin) est la première spécialité disponible sur le marché belge contenant des lymphocytes T autologues (*CAR-T cells*) génétiquement modifiés pour l'immunothérapie de certains cancers hématologiques. Il ne peut être administré que dans des centres autorisés, et il impose une surveillance rapprochée durant les 5 semaines suivant l'administration. Les effets indésirables sont similaires à ceux des antitumoraux et ceux spécifiques de l'immunothérapie. Il faut en outre porter une attention particulière au risque de syndrome de relargage des cytokines et d'effets indésirables neurologiques, tous deux très fréquents et potentiellement fatals.

Résumé de l'indication selon le RCP
Le tisagenlecleucel a pour indication le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B chez les enfants et les jeunes adultes, et le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B chez l'adulte.

Innocuité

- Un syndrome de relargage des cytokines est l'effet indésirable le plus fréquent, généralement d'apparition précoce (moins de 10 jours). La fièvre est un signe à rechercher systématiquement.
- Des effets indésirables neurologiques, parfois fatals, surviennent fréquemment: confusion, convulsions, aphasie, encéphalopathie. Ils surviennent généralement dans les 8 semaines après l'administration du traitement.
- Les autres effets indésirables les plus fréquents sont ceux des antitumoraux (voir13. Antitumoraux).
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) ▼ est à disposition des patients et professionnels de la santé.[10]

Coût 296 800€ pour 1,2 à 600 x 10^6 lymphocytes T, remboursé en a!

Suppressions

amoxicilline + acide clavulanique à libération prolongée (Augmentin Retard®)

A partir du 1er juin 2019, il n'y aura plus de spécialité à base d'**amoxicilline 1gr + acide clavulanique à libération prolongée** (**Augmentin retard®**, chapitre 11.1.1.1.3). Pour les infections des voies respiratoires de l'adulte nécessitant de l'acide clavulanique, les formes à 3 prises quotidiennes (875 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique) sont toujours disponibles.

cloxazolam (Akton®)

Le **cloxazolam** (**Akton®**, chapitre 10.1.1) a été retiré du marché en mai 2019. D'autres benzodiazépines à longue durée d'action sont disponibles. Pour les troubles anxieux et l'insomnie, une prise en charge non-médicamenteuse est la première option. En cas d'efficacité insuffisante des mesures non médicamenteuses, voir aussi les Fiches de transparence pour la prise en charge médicamenteuse de l'anxiété et de l'insomnie. Le résumé d'une directive *"evidence based"* pour la prise en charge de l'insomnie de l'adulte en première ligne sera publiée dans les Folia de juin 2019.

huile de foie de morue + oxyde de zinc (Mitosyl®)

La spécialité à base d'**huile de foie de morue et d'oxyde de zinc** (**Mitosyl®**, chapitre 15.10) est retirée du marché. Elle était utilisée comme préparation protectrice dans diverses affections (rougeurs fessières du nourrisson par exemple). D'autres spécialités contenant de l'oxyde de zinc sont disponibles, mais il n'existe plus de spécialité à base d'huile de foie de morue.

Nouvelles indications

LABA + LAMA + CSI

Les 2 associations contenant un β_2-mimétique à longue durée d'action + un anticholinergique à longue durée d'action + un corticostéroïde inhalé, **béclométhasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®) et fluticasone + uméclidinium + vilantérol (Trelegy®)** (chapitre 4.1.6), ont maintenant aussi comme indication les patients atteints de BPCO insuffisamment contrôlés sous bithérapie LABA + LAMA.[11,12]
Le CBIP rappelle que dans la BPCO, la plus-value d'une trithérapie n'est toujours pas certaine (voir Folia juin 2018).

tofacitinib (Xeljanz®)

Le **tofacitinib** (**Xeljanz®▼**, chapitre 12.3.2.5) est un inhibiteur de protéines kinases qui a reçu comme nouvelle indication la rectocolite hémorragique chez les patients ne répondant pas suffisamment aux autres traitements ou les tolérant mal.
Le tofacitinib expose à des effets indésirables de type infections, troubles gastro-intestinaux (y compris perforations), céphalées, hypertension, perturbation du profil lipidique, diminution de l'efficacité de la vaccination. Un risque de cancer n'est pas exclu.[13,14]
Le **CBIP est d'avis** que la place du tofacitinib dans la rectocolite hémorragique est très limitée. Des alternatives mieux éprouvées et au profil de sécurité mieux connu existent (voir aussi 3.7 Affections inflammatoires de l'intestin).

Autres modifications

lévothyroxine (Euthyrox®)

Depuis le 1er juin 2019, une nouvelle formule plus stable de **lévothyroxine (Euthyrox**, chapitre 5.2.1) est disponible. La lévothyroxine étant un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite, une surveillance étroite des patients est conseillée lors du passage vers la nouvelle formule (voir Bon à Savoir avril 2019).

Sources spécifiques

1 Traumeel® solution injectable, Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Vimizim®, Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Med Lett Drugs Ther. 2015 Dec 7;57(1483):163-4
4 ▼Insulin degludec for diabetes mellitus Drug and Therapeutics Bulletin 2013;51:78-81.
5 Med Lett Drugs Ther. 2019 May 6;61(1571):65-8
6 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
7 La Revue Prescrire, nov 2018, 38 (421):807
8 Tresiba®, Résumé des Caractéristiques du Produit
9 Mylotarg®, Résumé des Caractéristiques du Produit

10 Kymriah®, Résumé des Caractéristiques du Produit

11 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trimbow

12 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trelegy-ellipta

13 Xeljanz®, Assessment Report, EMA, May 2018

14 Xeljanz®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie est un effet indésirable connu des opioïdes. Elle se manifeste par une augmentation de l'intensité de la douleur au cours du traitement par l'opioïde. L'hyperalgésie est difficile à différencier d'une augmentation de l'intensité de la douleur provoquée par l'affection douloureuse elle-même. Quand l'affection douloureuse est en cause, l'intensité de la douleur diminue en général suite à l'augmentation de la dose d'opioïde, alors qu'elle augmente en cas d'hyperalgésie. L'hyperalgésie se manifeste aussi par une hypersensibilité à des stimuli douloureux.
Conclusion de *La Revue Prescrire* pour la pratique. Quand l'effet antalgique d'un opioïde semble diminuer et que l'évolution de l'affection à l'origine de la douleur ne semble pas en cause, cela peut s'expliquer par une autre cause de douleur, une tolérance à l'effet de l'opioïde ou une hyperalgésie. Quand une hyperalgésie est probable, une diminution de la dose, voire un arrêt de l'opioïde, ou encore un changement d'opioïde, sont à envisager.

Complément du CBIP. Dans le Répertoire (8.3. Opioïdes, rubrique "Effets indésirables") nous écrivons: "Hyperalgésie induite par les opioïdes: bien démontrée dans la douleur aiguë post-opératoire, plus controversée mais également possible en cas de douleur chronique ».

Sources spécifiques

Fentanyl et autres opioïdes: hyperalgies. La Revue Prescrire 2019 ; 39 (425) ; 18.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Risque de psoriasis pendant le traitement par un inhibiteur du TNF

Des cas de psoriasis chez des patients traités par un inhibiteur du TNF ont été rapportés. Le lien de causalité était cependant difficile à établir vu qu'on ne disposait que de cas spontanés. Deux études de cohorte publiées en 2018 semblent confirmer ce risque: elles montrent un risque accru (x2) de psoriasis chez les patients traités par un inhibiteur du TNF, que ce soit pour traiter la spondylarthrite ankylosante ou des maladies intestinales comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, par rapport aux patients qui n'ont jamais reçu un inhibiteur du TNF.

Conclusion de *La Revue Prescrire* pour la pratique. Les inhibiteurs du TNF sont efficaces dans certaines formes de psoriasis, mais paradoxalement, ils semblent également avoir un rôle dans l'apparition du psoriasis, probablement en raison de leurs effets immunologiques.

Complément du CBIP. Les Folia de janvier 2010 faisaient déjà référence à une mise en garde de la FDA américaine sur la possibilité d'un risque de psoriasis par les inhibiteurs du TNF. Les rapports de cas et les études d'observation ne permettent pas d'établir un lien de causalité. Néanmoins, en cas d'apparition d'un psoriasis après le début d'un traitement par un inhibiteur du TNF, il faut tenir compte du rôle possible de l'inhibiteur du TNF. Ce risque figure dans le RCP des inhibiteurs du TNF.

Sources spécifiques

Anti TNF alpha : psoriasis (suite). La Revue Prescrire 2019 ; 39 (425) ; 187.

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.