

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2020

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

#### Diabète et grossesse, traitement hypoglycémiant : mise à jour

Dans le diabète préexistant à la grossesse, l'insuline est le traitement de premier choix. Dans le diabète gestationnel, lorsque les mesures non médicamenteuses sont insuffisantes, l'insuline reste le traitement majoritairement utilisé. La metformine est parfois proposée en première intention mais des incertitudes subsistent quant aux risques à long terme chez les enfants exposés *in utero*.

### BON À SAVOIR

Étude CAROLINA : le risque cardiovasculaire associé à l'usage du glimépiride, un sulfamidé hypoglycémiant, n'est pas différent de celui associé à l'usage de la linagliptine.

Chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé, le risque cardiovasculaire associé à l'usage du glimépiride, n'est pas différent de celui associé à l'usage de la linagliptine.

#### Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est un syndrome clinique hétérogène. De nombreuses incertitudes subsistent quant à la place des différentes options thérapeutiques. Un bel article de synthèse dans *l'Australian Prescriber* regroupe toutes les preuves à ce sujet.

COVID-19 : pas de place pour les corticostéroïdes dans les troubles du goût et de l'odorat liés à la COVID-19

Comment se tenir au courant et accéder à des informations indépendantes sur les médicaments ?

### AUDITORIUM

En ligne : un nouveau Folia Quiz sur les AOD

**INFORMATIONS RÉCENTES:** novembre 2020: glucagon par voie nasale, pivmécillinam, vaccin recombinant contre le zona, amlodipine + ramipril, sulfure de sélénium, estradiol + noréthistérone, fluspirilène, glipizide, iloprost, oléate + polidocanol, testostérone, acétate d'ulipristal, programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

#### Nouveautés en première ligne

- glucagon par voie nasale (Baqsimi®)
- pivmécillinam (Selexid®)
- Vaccin recombinant contre le zona (Shingrix®▼)

#### Retours sur le marché

- amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®)
- sulfure de sélénium (Selsun®)

#### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- estradiol + noréthistérone (Estalis®)
- fluspirilène (Imap®)
- glipizide (Minidiab®)
- iloprost (Ventavis®)
- oléate + polidocanol (Cose-Anal®)
- testostérone (Testocaps®)

### **Autres modifications**

- acétate d'ulipristal (Esmya®)
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

### **PHARMACOVIGILANCE**

#### **Le risque de thromboembolie veineuse lié aux contraceptifs estroprogestatifs**

Suite à une notification, le Centre de pharmacovigilance rappelle le risque de thromboembolie veineuse lié aux contraceptifs estroprogestatifs faiblement dosés. L'ampleur du risque varie en fonction du type de progestatif qu'ils contiennent. Une checklist peut être utilisée par le médecin, et une fiche d'information est disponible pour la patiente.

## Ce mois-ci dans les Folia

Nous présentons dans ce numéro des Folia la place des différents médicaments antidiabétiques lors de la grossesse : dans le traitement d'une femme diabétique enceinte d'une part, et dans le diabète survenant en cours de grossesse (diabète gestationnel) d'autre part.

Nous rapportons les conclusions de l'étude Carolina qui compare la sécurité cardiovasculaire d'un sulfamidé hypoglycémiant (glimépiride) à la linagliptine, un inhibiteur DPP-4, chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est discutée sur base d'un article de synthèse.

Vous trouverez aussi quelques informations concernant la COVID-19, ainsi qu'un communiqué du Centre Belge de Pharmacovigilance concernant le risque de thromboembolie veineuse lié aux contraceptifs estroprogestatifs.

## Diabète et grossesse, traitement hypoglycémiant : mise à jour

Concernant le diabète et la grossesse, une distinction doit être faite entre le diabète gestationnel (c.-à-d. une intolérance glucidique apparaissant au cours du second ou troisième trimestre de la grossesse et disparaissant souvent après celle-ci) et un diabète (type 1 ou type 2) préexistant à la grossesse ou diagnostiqué dans le cours du premier trimestre<sup>1</sup>. Cet article est une mise à jour de l'article publié dans les Folia de janvier 2009. Depuis lors, plusieurs publications ont apporté des informations complémentaires.

### Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est associé à un risque de complications fœto-maternelles potentiellement sérieuses. Le contrôle de l'hyperglycémie réduit ce risque. Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée. Le traitement de première intention est **non médicamenteux** et basé sur l'adaptation du mode de vie (alimentation saine et activité physique). **Lorsque ces mesures sont insuffisantes, un médicament hypoglycémiant doit être proposé.**

- **L'insuline**, qui est la seule à ne pas traverser la barrière placentaire, est la molécule majoritairement proposée et reste l'option privilégiée.
- La **metformine** est, dans certaines recommandations, proposée en premier choix médicamenteux, sauf dans les cas où l'hyperglycémie au moment du diagnostic est trop importante. Les arguments sont que la metformine combine les avantages de la facilité d'un usage oral et un moindre coût, en comparaison à l'insuline. L'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés *in utero* justifie encore la prudence.
- Un traitement avec le **glibenclamide**, un sulfamidé hypoglycémiant, est parfois proposé, mais à réserver aux situations où la metformine et/ou l'insuline ne sont pas souhaitables.
- Il n'y a pas de données à propos de l'usage pendant la grossesse d'**autres sulfamidés hypoglycémians** ni d'**antidiabétiques plus récents**.

### Épidémiologie et diagnostic

L'incidence du diabète gestationnel est en croissance constante au niveau mondial, et est actuellement de 14% (1 grossesse sur 7)<sup>2,3</sup>. Avec l'accroissement de l'incidence du diabète de type 2 dans des populations de plus en plus jeunes, de nombreux diagnostics d'hyperglycémie ou d'intolérance glucidique lors du premier trimestre sont en fait des diagnostics de diabète de type 2 préexistant à la grossesse<sup>1</sup>. La grossesse induit une modification de la relation entre la glycémie et la valeur de l'hémoglobine glycosylée, ce qui perturbe un diagnostic basé sur cette valeur. Actuellement, le diagnostic du diabète gestationnel repose généralement sur deux mesures de la glycémie après prise d'une dose fixe de glucose par voie orale (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO), à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

### Complications

Le diabète gestationnel est associé à diverses complications, tant maternelles que fœtales, principalement les risques de prééclampsie et de macrosomie fœtale, ainsi que leurs conséquences.



On décrit **chez la mère** un risque accru de césariennes et de prééclampsies ainsi que celui de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie. On décrit **chez l'enfant** la macrosomie (c.-à-d. un poids de naissance > 4 kg) avec risque de lésions lors de la naissance (dystocie de l'épaule, lésion du plexus brachial, ...), l'hypoglycémie et la jaunisse en post-partum, l'obésité durant l'enfance et un risque globalement accru de diabète de type 2<sup>1,2</sup>.

### Traitement

- Le traitement de base reste l'**adaptation du mode de vie** (alimentation saine et activité physique régulière). Après échec de ces mesures non médicamenteuses, un médicament hypoglycémiant doit

être proposé.

- L'**insuline**, seul antidiabétique à ne pas traverser la barrière placentaire, reste le traitement de premier choix. Elle reste la molécule majoritairement proposée, en particulier lorsque l'hyperglycémie au moment du diagnostic est importante. L'expérience est la plus importante avec les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart.



Selon le LAREB et le BRIGGS, pendant la grossesse, ce sont les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart qui sont les plus sûrs. Les données disponibles avec les analogues de l'insuline détémir et glargine sont moins nombreuses, mais leur usage est probablement sûr. Il n'y a pas de données avec les analogues de l'insuline dégludec et glulisine permettant d'évaluer leur innocuité pendant la grossesse.

- On constate un intérêt croissant en faveur de l'usage de la **metformine**, qui associe la facilité d'un usage oral à un moindre coût, comparativement à l'insuline (voir « Que disent les recommandations ? »). Utilisée seule, la metformine est associée à une moindre prise de poids maternel en comparaison à l'insuline, sans différence sur les autres critères fœto-maternels (tels que traumatismes lors de la naissance, césariennes, macrosomie, hypoglycémie, ...) <sup>4,5</sup>. Lorsqu'elle est associée à l'insuline, la metformine permet un recours à des doses d'insuline moins élevées, et une moindre prise de poids maternel <sup>4</sup>. La metformine présente cependant un taux d'échec non négligeable sur le contrôle glycémique, justifiant souvent le rajout de l'insuline à un moment ou un autre de la grossesse. Il reste également des incertitudes quant à l'impact à long terme de la metformine chez les enfants exposés *in utero*.



- Efficacité : Dans une méta-analyse de RCT <sup>6</sup> menée chez des femmes avec diabète gestationnel (ou diabète de type 2, pour une minorité), on montre un risque significativement réduit de prééclampsie dans le groupe traité avec la metformine (avec ou sans insuline), en comparaison au groupe traité avec l'insuline seule (incidence diminuée de 32% dans le groupe metformine par rapport au groupe insuline). Ce bénéfice potentiel de la metformine sur le risque de prééclampsie, possiblement en lien avec la moindre prise de poids maternel, nécessite d'autres investigations à ce stade, principalement parce que la prééclampsie était toujours un critère secondaire dans les études incluses <sup>7</sup>. La metformine présente cependant un taux d'échec non négligeable sur le contrôle glycémique, justifiant le rajout de l'insuline à un moment ou un autre de la grossesse. Par exemple, dans l'étude MiG <sup>4</sup>, qui a comparé la metformine à l'insuline dans le diabète gestationnel, 46% des femmes dans le groupe metformine ont eu recours à l'insuline en supplément, au cours de leur grossesse, en raison d'un contrôle glycémique progressivement devenu insuffisant sous metformine seule.
- Innocuité : L'impact de la metformine sur les enfants exposés *in utero* a été évalué dans quelques études cliniques (follow-up de RCT et études épidémiologiques) dans le diabète gestationnel, mais aussi dans le syndrome des ovaires polykystiques <sup>15</sup>. Il ne semble pas y avoir d'impact sur la croissance ni sur le développement psychomoteur <sup>15</sup>. Certaines données, quoique contradictoires, évoquent un impact sur le métabolisme et sur la répartition des graisses <sup>3</sup>. La signification clinique de ces constatations n'est pas claire. Davantage de données à long terme restent nécessaires.
- Selon le LAREB, l'usage de la metformine pendant la grossesse est probablement sûr. Le BRIGGS mentionne un risque faible pendant la grossesse avec la metformine mais précise que l'insuline est le traitement de choix, tant dans le diabète préexistant à la grossesse que dans le diabète gestationnel.

- L'usage du **glibenclamide** dans le diabète gestationnel est parfois proposé, basé sur quelques données d'efficacité, mais jamais comme premier choix de traitement (voir « Que disent les recommandations ? »)



- Une RCT<sup>8</sup> montre, dans le diabète gestationnel et en comparaison au placebo, un bénéfice du glibenclamide sur le contrôle glycémique, mais pas sur les complications fœto-maternelles.
- Une autre RCT<sup>9</sup> n'a pas pu établir la non-infériorité du glibenclamide en comparaison à l'insuline chez des femmes souffrant d'un diabète gestationnel, sur un critère combinant la macrosomie, l'hypoglycémie et l'hyperbilirubinémie à la naissance.
- Une méta-analyse<sup>5</sup> évaluant le glibenclamide, la metformine et l'insuline dans le diabète gestationnel montre que le glibenclamide est inférieur à l'insuline et à la metformine sur plusieurs critères fœto-maternels.
- Selon le LAREB, parmi les sulfamidés hypoglycémiant, la préférence va au glibenclamide, les données avec les autres sulfamidés hypoglycémiant sont insuffisantes et leur usage est déconseillé. Le BRIGGS mentionne un risque faible pendant la grossesse avec le glibenclamide mais précise que l'insuline est le traitement de choix, tant dans le diabète préexistant à la grossesse que dans le diabète gestationnel.

- Il n'y a pas de données évaluant les autres **sulfamidés hypoglycémiant** ni d'autres **antidiabétiques** dans le diabète gestationnel.

#### • Que disent les recommandations ?

- Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée (suivi endocrinologique, en concertation avec le gynécologue et/ou le médecin traitant).
- La recommandation du NICE a été mise à jour en 2015 : dans le diabète gestationnel, après échec des mesures non médicamenteuses, la metformine devient le traitement de premier choix, avant l'insuline, à condition qu'au moment du diagnostic, l'hyperglycémie ne soit pas trop importante ou qu'il n'y ait pas de complications telles qu'un hydramnios ou une macrosomie. Le glibenclamide est proposé, mais uniquement lorsque la metformine et/ou l'insuline ne sont pas souhaitables<sup>10</sup>.
- D'autres recommandations récentes (2018) proposent également d'envisager la metformine, en première intention ou en alternative à l'insuline, après échec des mesures non médicamenteuses<sup>11,12</sup>.
- L'*American Diabetes Association (ADA)* dans ses *Standards of Medical Care 2020*<sup>1</sup> reste néanmoins prudente. Après échec des mesures non médicamenteuses, elle propose l'insuline en premier choix et déconseille l'usage de la metformine ou des sulfamidés hypoglycémiant comme premiers choix dans le diabète gestationnel, étant donné que l'incertitude quant à un impact sur les enfants exposés *in utero* est encore trop importante.

## Diabète préexistant à la grossesse

Chez une patiente diabétique, un contrôle glycémique rigoureux est primordial, non seulement pendant la grossesse, mais déjà plusieurs mois avant la conception. C'est le bon contrôle glycémique qui permet une réduction des risques fœto-maternels.

- L'**insuline** est le traitement de référence dans l'ensemble des recommandations.
- Les données avec la **metformine** dans le diabète préexistant à la grossesse sont encore actuellement trop peu nombreuses.
- Les **sulfamidés hypoglycémiant** ainsi que les **autres antidiabétiques** plus récents n'ont pas de place dans le traitement du diabète préexistant à la grossesse, en raison de l'absence de données.

## Épidémiologie

Le diabète (en particulier de type 2) est en croissance constante dans la population occidentale, à des âges plus précoces<sup>13</sup>. Par conséquent, les grossesses chez des femmes diabétiques (type 1 et 2) sont de plus en plus fréquentes. Le taux de complications fœtales et maternelles reste élevé<sup>13</sup>.

## Complications

La grossesse chez une femme souffrant de diabète préexistant est associée à diverses complications importantes, tant maternelles que fœtales, comme dans le diabète gestationnel. À noter un risque de malformations congénitales et de rétinopathie diabétique (chez la mère) spécifiquement associé à la grossesse chez les femmes avec un diabète préexistant.



On décrit, **chez la mère**, un risque accru de césariennes (1 cas sur 3, voire 1 cas sur 2) et de prééclampsie (1 cas sur 5). Le risque de rétinopathie diabétique est également augmenté. On décrit **chez l'enfant** des malformations congénitales, une macrosomie (concerne quasi 1 enfant sur 10) avec risque de lésion lors de la naissance (dystocie de l'épaule, lésion du plexus brachial, ...), des naissances prématurées et une mortalité périnatale accrue<sup>1,12,13,14</sup>. Le risque de malformation congénitale, de mort *in utero* ou néonatale est similaire entre le diabète de type 1 et 2. Par contre, on dénombre plus de mortalité périnatale dans le diabète de type 2, et plus d'acidocétoses diabétiques et de césariennes dans le diabète de type 1<sup>14</sup>.

## Traitement

- Le traitement de choix est l'**insuline**, et ce (si possible) plusieurs mois avant la conception<sup>14</sup>. L'expérience est la plus importante avec les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart.



Selon le LAREB et le BRIGGS, pendant la grossesse, ce sont les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart qui sont les plus sûrs. Les données disponibles avec les analogues de l'insuline détémir et glargine sont moins nombreuses, mais leur usage est probablement sûr. Il n'y a pas de données avec les analogues de l'insuline dégludec et glulisine permettant d'évaluer leur innocuité pendant la grossesse.

- Les résultats positifs à propos de l'usage de la **metformine** dans le diabète gestationnel ainsi que quelques données favorables dans le diabète préexistant à la grossesse poussent à investiguer l'intérêt de l'association de la metformine à l'insuline chez des femmes diabétiques, en particulier de type 2. Cependant, il y a encore trop peu de données à ce stade pour recommander la metformine dans le diabète préexistant à la grossesse.



- Une petite étude randomisée ouverte (n=90 ; patientes soit diabétiques de type 2, soit avec un diabète gestationnel et une insulino-résistance, proportion des patientes diabétiques de type 2 non connue) montre un bénéfice de la metformine associée à l'insuline en comparaison à l'insuline seule (réduction des hypoglycémies néonatales et des admissions en NICU)<sup>13</sup>.
- Une RCT<sup>16</sup> publiée tout récemment, menée chez 500 femmes diabétiques de type 2, a comparé la metformine au placebo en supplément de l'insuline. La metformine permet un meilleur contrôle glycémique, un recours à des doses moindres d'insuline, une moindre prise de poids maternel et moins de macrosomies, mais elle est associée à davantage de naissances d'enfants petits pour l'âge gestationnel (SGA ou *Small for Gestational Age*). Une autre étude avec un design similaire est encore actuellement en cours<sup>3</sup>.
- La grossesse aggravant l'insulino-résistance, l'avantage de l'association metformine/insuline mériterait d'être investigué également dans le diabète de type 1<sup>6</sup>.

- Il n'y a pas de données évaluant les **sulfamidés hypoglycémisants** ni d'**autres antidiabétiques** dans le diabète préexistant à la grossesse.
- **Que disent les recommandations ?**

Dans le diabète préexistant à la grossesse, l'ensemble des recommandations actuelles insistent sur l'importance d'un suivi pré-conceptionnel et proposent, dès le commencement de la grossesse, l'utilisation de l'insuline<sup>1,10,12</sup>. Les sulfamidés hypoglycémisants et la metformine ne sont pas proposés chez la femme enceinte avec un diabète préexistant.

## Positionnement du CBIP

Chez les femmes enceintes souffrant d'un diabète, tant gestationnel que préexistant à la grossesse, un contrôle glycémique rigoureux est primordial. L'insuline reste le traitement hypoglycémiant le mieux étudié et de choix, en particulier dans le diabète préexistant à la grossesse, tant de type 1 que de type 2. Les données à propos de l'usage de la metformine pendant la grossesse, en particulier dans le diabète gestationnel, semblent favorables tant du point de vue de l'efficacité que de la sécurité, mais l'expérience reste limitée, et l'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés *in utero* justifie encore la prudence. Si l'on se réfère aux RCP, l'usage autorisé pendant la grossesse se limite à certaines insulines.



En résumé pour les insulines, la metformine et les sulfamidés (infos issues des RCP) :

- Usage autorisé pendant la grossesse :
  - Analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide lispro et aspart
  - Insulines humaines à durée d'action rapide et intermédiaire Humuline® et Insulatard®.
- Usage prudent si nécessaire :
  - Analogues insuliniques à longue durée d'action glargine et détémir
- Données insuffisantes et prudence pendant la grossesse :
  - Analogue insulinique à durée d'action ultrarapide glulisine
  - Insulines humaines à durée d'action rapide et intermédiaire Insuman®
- À éviter pendant la grossesse :
  - Metformine
  - Sulfamidés hypoglycémiants glimépiride et gliclazide
  - Analogue insulinique à longue durée d'action dégludec
- Contre-indiqués pendant la grossesse :
  - Sulfamidés hypoglycémiants glibenclamide, gliquidone et glipizide

Dans les RCP des autres médicaments antidiabétiques, la grossesse ne figure pas toujours dans la rubrique des contre-indications, mais il est toujours fait mention que l'usage pendant la grossesse doit être évité en raison de l'absence de données.

## Sources

- 1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2020. Diabetes Care 2020; volume 43, supplement 1. [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1)
- 2 Coustan DR, Barbour LA. Insulin vs Glyburide for Gestational Diabetes. JAMA 2018 ; 319 (17) : 1769-70.
- 3 Barbour LA, Feig DS. Metformin for Gestational Diabetes Mellitus: Progeny, Perspective, and a Personalized Approach. Diabetes Care 2019;42:396–399. <https://doi.org/10.2337/dci18-0055>
- 4 Rowan 2008 Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008 ; 358 (19) : 2003–15.
- 5 Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 ; 350 : h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)
- 6 Alqudah A, McKinley MC, McNally R, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet. Med. 2018 ; 35 : 160–172.
- 7 Holt RIG. Clinical aspects of diabetes in pregnancy. Diabet. Med. 2018 ; 35 : 159.
- 8 Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, et al. Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes. A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2015 ; 126 : 303–9.
- 9 Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;319(17):1773-1780. doi:10.1001/jama.2018.4072.
- 10 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3] Published date: 25 February 2015 Last updated: 26 August 2015.
- 11 Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. SMFM Statement: Pharmacological treatment of



gestational diabetes. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.041>

**12** Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and Pregnancy. Canadian Diabetes Association 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038>

**13** Feig DS, Murphy K, Asztalos E, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016 ; 16:173. DOI 10.1186/s12884-016-0954-4.

**14** Alexopoulos A-S, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy : A Review. *JAMA*. 2019;321(18):1811-1819. doi:10.1001/jama.2019.4981.

**15** Tertti K, Eskola E, Rönnemaa T, et al. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. *J Dev Behav Pediatr* 2015 ; 36:752–7.

**16** Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(10):834-44. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30310-7.

Bon à savoir

## Étude CAROLINA : le risque cardiovasculaire associé à l'usage du glimépiride, un sulfamidé hypoglycémiant, n'est pas différent de celui associé à l'usage de la linagliptine.

La sécurité cardiovasculaire des sulfamidés hypoglycémians dans le traitement du diabète de type 2 fait débat depuis la publication dans les années 1960 de l'étude UGDP. Un certain nombre d'études plus récentes sont rassurantes (voir Folia de septembre 2017), mais des comparaisons directes avec des nouveaux antidiabétiques, dans des études randomisées, font défaut.

CAROLINA<sup>1</sup> est une étude randomisée contrôlée (RCT), dont le but est de démontrer que le risque d'événements cardiovasculaire majeur avec la linagliptine (un inhibiteur de la DPP4 ou gliptine) n'est pas inférieur comparativement au glimépiride (un sulfamidé hypoglycémiant), ceci chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé.



- CAROLINA est une RCT avec un design de non infériorité. L'objectif d'une étude de non-infériorité est de démontrer que le médicament étudié ne donne pas de résultats inférieurs à celui auquel il est comparé (le comparateur). On détermine préalablement une marge de non-infériorité. Cette marge détermine la différence maximale que l'on accepte pour pouvoir encore conclure que le médicament étudié n'est pas inférieur à son comparateur. Dans l'étude CAROLINA, on évalue un risque combiné d'événements cardiovasculaires majeurs et la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour le rapport de hasards (RH) est fixée à 1,3. Cela signifie que l'on accepte, avec le médicament étudié, par rapport à son comparateur, à chaque moment, jusqu'à 30 % d'événements cardiovasculaires majeurs supplémentaires, pour considérer qu'il n'est pas inférieur. Au-delà de cette limite, la non infériorité est exclue et on conclut que le produit évalué n'est pas « non-inférieur ».
- Le risque cardiovasculaire élevé dans la population étudiée était défini par la présence, soit d'antécédents cardiovasculaires (c'était le cas d'un peu plus de 40 % des participants), soit de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, soit un âge d'au moins 70 ans, soit des complications microvasculaires documentées (un peu moins de 30 % des patients).

Les participants ont été suivis pendant un peu plus de 6 ans. Plus de 80 % dans les 2 groupes prenaient déjà de la metformine. Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné d'événements cardiovasculaires majeurs : décès d'origine cardiovasculaire et infarctus du myocarde ou AVC non mortels. Le résultat de cette étude démontre, pour ce critère, la non infériorité de la linagliptine par rapport au glimépiride, mais pas sa supériorité. En conclusion, le risque cardiovasculaire associé à l'usage de la linagliptine, n'est pas différent de celui associé à l'usage du glimépiride, chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé. Le risque d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables était identique dans les deux groupes, par contre, il y a eu significativement plus d'hypoglycémies avec le glimépiride à dose élevée.



- Le critère primaire (composé des décès d'origine cardiovasculaires, des infarctus du myocarde et des AVC non mortels) est survenu chez 11,8 % des participants sous linagliptine et 12,0 % des participants sous glimépiride (RH = 0,98 avec IC à 95 % de 0,84 à 1,14 ;  $p < 0,001$  pour la non infériorité), ce qui établit la non infériorité, pour ce critère, de la linagliptine par rapport au glimépiride. La supériorité pour ce même critère n'est pas établie.
- La fréquence des effets indésirables sérieux et événements ayant mené à un arrêt de traitement est similaire entre les groupes.
- L'incidence des hypoglycémies était nettement inférieure avec la linagliptine (HR de 0,23 [0,21 - 0,26] pour les hypoglycémies rapportées par l'investigateur ; HR de 0,15 [0,09-0,29] pour les hypoglycémies sévères). La dose de glimépiride prévue dans le protocole était relativement élevée (titration de 1 à 4 mg dans le cours des 16 premières semaines) et le contrôle glycémique moyen des patients au moment de l'inclusion est déjà relativement serré (HbA1c moyen de 7,2 %). La différence de risque aurait pu être moindre sans ces 2 éléments.

### Deux éléments de réflexion à propos de cette étude CAROLINA :

- Il n'y a que très peu de données comparatives directes et sur des critères cliniques, entre chacune des options thérapeutiques orales que l'on peut proposer, lorsque la metformine ne suffit plus (sulfamidés hypoglycémisants, gliptines, glitazones ou gliflozines, à choisir selon les caractéristiques du patient et le profil d'effets indésirables des molécules). Un des intérêts majeurs de l'étude CAROLINA est qu'elle propose une comparaison directe, entre 2 molécules orales de seconde intention, et sur un critère clinique pertinent, chez des patients dont plus de 80 % sont déjà sous metformine, situation correspondant à la pratique quotidienne du clinicien.
- Dans l'étude CARMELINA<sup>2</sup> (étude de sécurité cardiovasculaire de la linagliptine, en comparaison au placebo), il a été établi que la linagliptine avait un effet neutre sur le risque cardiovasculaire. C'est également le cas dans 3 autres études avec des gliptines. Le fait que la linagliptine soit non inférieure au glimépiride sur le risque d'événements cardiovasculaires dans l'étude CAROLINA, permet d'évoquer pour certains un effet neutre du glimépiride sur le risque cardiovasculaire<sup>3,4,5</sup>.

**Le CBIP est d'avis que** l'étude CAROLINA apporte l'information suivante : chez des patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé, lorsque la metformine seule ne suffit plus, le glimépiride et la linagliptine semblent avoir une sécurité d'emploi comparable sur le plan cardiovasculaire. Ceci renforce les données rassurantes quant à la sécurité cardiovasculaire des sulfamidés hypoglycémisants (voir Folia septembre 2017). Plus généralement, dans la prise en charge du diabète de type 2, lorsque la metformine n'est plus suffisante, pour une certaine proportion de patients, même à risque cardiovasculaire élevé, les sulfamidés hypoglycémisants restent une alternative possiblement bénéfique sur le plan microvasculaire (études UKPDS) et peu coûteuse. Lorsqu'ils sont utilisés chez des patients vulnérables, le risque d'hypoglycémie est néanmoins un inconvénient important.

### Sources

- 1 Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimpiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes : The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-1166.
- 2 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: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
- 3 Wexler DJ. Sulfonylureas and Cardiovascular Safety - The Final Verdict? *JAMA* 2019;322(12):1147-1149. doi:10.1001/jama.2019.14533
- 4 Riddle MC. A Verdict for Glimpiride : Effective and Not Guilty of Cardiovascular Harm. *Diabetes Care* 2019;42:2161-2163. <https://doi.org/10.2337/dci19-0034>
- 5 Brett AS. Sulfonylureas for Patients with Type 2 Diabetes: Still an Option. *NEJM Journal Watch* 2020, Jan 16. <https://www.jwatch.org/na50710/2020/01/16/sulfonylureas-patients-with-type-2-diabetes-still-option>

Bon à savoir

## Prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'insuffisance cardiaque apparaît lorsque le cœur ne parvient pas à pomper suffisamment de sang dans l'organisme. L'insuffisance cardiaque se manifeste par une diminution de la tolérance à l'exercice, de la fatigue, une dyspnée à l'effort et/ou des œdèmes aux chevilles. On distingue d'une part l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (anciennement : insuffisance cardiaque systolique), dans laquelle le cœur ne parvient pas à se contracter de manière suffisamment efficace (perte de contractilité), et d'autre part l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (anciennement : insuffisance cardiaque diastolique), dans laquelle le cœur ne se remplit pas suffisamment (les parois cardiaques devenant plus rigides). Bien que la moitié des patients insuffisants cardiaques aient une fraction d'éjection préservée (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\geq 50\%$ ), il existe beaucoup plus de données d'études sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée. Ces résultats sont souvent extrapolés à tous les patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque, ce qui n'est pas correct. En effet, les causes de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée sont insuffisamment connues et diverses, d'où une grande incertitude quant à la place des différentes options thérapeutiques. Les guides de pratique clinique actuels formulent peu de recommandations concrètes pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée<sup>1,2</sup>. De larges synthèses méthodiques de la littérature<sup>3,4</sup>, publiées en 2018 et discutées en détail dans *Minerva*<sup>5,6</sup>, confirment qu'aucune classe de médicaments (bêta-bloquants, IECA, sartans, antagonistes du calcium, diurétiques) n'a un effet positif clairement démontré sur la survie. C'est également le cas du complexe sacubitril/valsartan, qui n'a été associé à aucun effet positif sur la mortalité ou la morbidité en 2019, dans une étude menée chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée<sup>7</sup>.

Un bel article de synthèse paru dans l'*Australian Prescriber*<sup>8</sup> regroupe toutes les preuves sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Les auteurs concluent que le traitement des patients atteints d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée doit être déterminé individuellement. Le traitement doit être axé sur le contrôle de la tension artérielle et l'équilibre hydrique, et sur la détection et le traitement adéquat des comorbidités, telles que coronaropathie, fibrillation auriculaire, obésité, diabète, insuffisance rénale et hypertension pulmonaire. Le CBIP rejoint ces conclusions. Vous pouvez lire l'article en question sur le site Web de l'*Australian Prescriber* (en accès libre).

### Sources

- 1 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 2 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure *Am Coll Card*. 2017;70:776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
- 3 Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:407-15. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311652
- 4 Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, Issue 6. Art. No.: CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub2
- 5 Chevalier P. Quels médicaments efficaces en cas d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ? *Minerva*. 2019;18:7-10. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2180>
- 6 Lanssen M. Les bêta-bloquants et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone améliorent-ils la survie et diminuent-ils la morbidité chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection préservée ? *Minerva*. 2020;19:26-29. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2203>
- 7 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
- 8 Gard E, Nanayakkara S, Kaye D, Gibbs H. Management of heart failure with preserved ejection fraction *Aus Prescr*. 2020;43:12-7. doi: 10.18773/austprescr.2020.006

Bon à savoir

## COVID-19 : pas de place pour les corticostéroïdes dans les troubles du goût et de l'odorat liés à la COVID-19

Plusieurs médecins généralistes et médecins ORL questionnent l'utilité des **corticostéroïdes sous forme orale** (tels que la méthylprednisolone, Medrol®) dans le traitement des **troubles du goût et de l'odorat chez les patients COVID-19**. Les troubles du goût et de l'odorat sont fréquents chez les patients COVID-19, mais disparaissent en général spontanément en quelques semaines (on estime qu'environ 10% des patients ne constatent aucune amélioration après un mois<sup>1</sup>). Il n'existe actuellement **aucune** preuve de l'efficacité des corticostéroïdes systémiques, que ce soit dans le traitement des troubles aigus du goût et de l'odorat ou dans le traitement des symptômes persistants, alors que les effets indésirables sont bien réels.<sup>1,2</sup> Comme discuté dans notre communiqué Bon à savoir du 12 octobre 2020, l'OMS recommande de **ne pas utiliser** de corticostéroïdes systémiques dans les formes non graves de COVID-19, parce qu'il n'existe aucune preuve d'un effet positif mais au contraire, même des signes d'un effet négatif. Les corticostéroïdes systémiques sont toutefois recommandés chez les patients COVID-19 gravement malades, en raison de leur effet positif prouvé sur la mortalité.

Il n'existe également aucune preuve de l'efficacité des **corticostéroïdes par voie nasale** dans le traitement des troubles du goût et de l'odorat liés à la COVID-19.<sup>1,2</sup> L'article du BMJ<sup>1</sup> indique que les corticostéroïdes par voie nasale « peuvent être envisagés » chez les patients dont la perte d'odorat persiste pendant plus de 2 semaines. Les patients COVID-19 qui utilisent déjà des corticostéroïdes par voie nasale dans le cadre d'une rhinite allergique par exemple, peuvent toutefois poursuivre leur traitement.<sup>2</sup>

**Note:** pour tous nos articles relatifs aux médicaments utilisés dans la COVID-19, voir les « Actualités COVID-19 » sur notre site Web.

### Sources spécifiques

1. Walker A, Pottinger G, Scott A et al. Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. 10-MINUTE CONSULTATION. *BMJ* 2020;370:m2808. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2808>
2. Whitcroft KL en Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19. Diagnosis and Management. *JAMA Insights. Clinical update.* *JAMA* 2020;323:2512-14. Doi: 10.1001/jama.2020.8391

Bon à savoir

## **Comment se tenir au courant et accéder à des informations indépendantes sur les médicaments ?**

À l'ère du numérique, il est important pour un professionnel de la santé de se tenir au courant en accédant à des **informations indépendantes sur les médicaments proposées sous cette forme moderne**. Mais comment s'y prendre ?

Le CBIP vous y aide ! Outre le Répertoire commenté des médicaments, qui est intégralement accessible en ligne, nous proposons également diverses **ressources numériques**. Vous pouvez par exemple vous inscrire aux **Folia** et recevoir ainsi chaque mois notre magazine numérique directement dans votre boîte mail, avec les dernières actualités, des articles intéressants, les infos récentes concernant les produits commercialisés, et bien plus encore.

Vous pouvez également utiliser notre **plateforme de e-learning accréditée : l'Auditorium**. Le CBIP a déjà développé 12 modules interactifs sur divers sujets. Vous avez envie de tester vos connaissances ou d'approfondir certains sujets ? Ou vous souhaitez obtenir des points d'accréditation de manière interactive ? Alors rendez-vous sur l'Auditorium notre plateforme de e-learning. Après une brève inscription unique, vous accédez gratuitement à toutes nos formations, dont les points d'accréditation sont toujours clairement affichés.

**Ne manquez plus aucune mise à jour, article ou e-learning et inscrivez-vous ici pour rester au courant de nos informations indépendantes sur les médicaments.**

## En ligne : un nouveau Folia Quiz sur les AOD

Vous souhaitez tirer un meilleur parti des Folia ? Alors faites le nouveau Folia Quiz. Lisez les récents articles sur les anticoagulants oraux directs (AOD) dans les Folia de janvier et de juin 2020, et testez vos connaissances en répondant aux 12 questions du quiz.

- Optez-vous pour un AOD ou un antagoniste de la vitamine K en cas de fibrillation auriculaire ou de thromboembolie veineuse ? Y a-t-il un AOD à privilégier ?
- Quelles sont les options chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui ont un syndrome coronarien aigu ?
- Quels anticoagulants utiliser chez les patients atteints d'un cancer ?
- Quel est le profil d'innocuité des AOD ? Et quelles sont les erreurs à éviter lors de la prescription des AOD ?

Ce Folia Quiz vous aide à mieux mémoriser les messages clés des Folia.  
Alors lancez-vous, élargissez vos connaissances et mettez-les en pratique !

Durée totale : 30 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

Une fois inscrit, vous accédez gratuitement à tous les modules de e-learning.

## Informations récentes novembre 2020: glucagon par voie nasale, pivmécillinam, vaccin recombinant contre le zona, amlodipine + ramipril, sulfure de sélénium, estradiol + noréthistérone, fluspirilène, glipizide, iloprost, oléate + polidocanol, testostérone, acétate d'ulipristal, programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

### Nouveautés en première ligne

- glucagon par voie nasale
- pivmécillinam
- vaccin recombinant contre le zona

### Retours sur le marché

- amlodipine + ramipril
- sulfure de sélénium

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- estradiol + noréthistérone
- fluspirilène
- glipizide
- iloprost
- oléate + polidocanol
- testostérone

### Autres modifications

- acétate d'ulipristal
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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).

Les infos récentes du mois de novembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 23 octobre. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de décembre.

### Nouveautés en première ligne

#### glucagon par voie nasale (Baqsimi®)

Le **Baqsimi®** ▼ (chapitre 20.1.1.5.) est une forme de **glucagon à administration intranasale** indiquée pour le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques à partir de l'âge de 4 ans (synthèse du RCP). Son profil de sécurité est similaire à celui du glucagon injectable.

#### Commentaire du CBIP

Le glucagon par voie intranasale est une bonne option thérapeutique pour le traitement de l'hypoglycémie sévère du patient diabétique. Son administration est plus accessible que la voie injectable et ne nécessite pas la collaboration du patient. Il ne doit pas être conservé au réfrigérateur. Cependant, il n'est pas remboursé (situation au 1<sup>er</sup> novembre 2020), et est nettement plus cher que le glucagon injectable.

#### Efficacité

- Le glucagon par voie nasale a été comparé au glucagon injectable chez des patients adultes diabétiques de type 1 et 2 et chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1 et a montré une efficacité similaire.
- En moyenne, la résolution de l'hypoglycémie survient dans les 10 à 15 minutes après l'administration.
- Le glucagon ne doit pas être inhalé et peut être administré par une tierce personne si le patient est inconscient.

#### Innocuité



- Contre-indications: phéochromocytome
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ): larmoiement, irritation des voies respiratoires supérieures, nausées et vomissements, céphalées.
- Précautions particulières
  - Si la personne est inconsciente, elle doit être mise en position latérale de sécurité après l'administration de la poudre.
  - Prudence en cas d'insulinome et de situations où les stocks de glycogène hépatique sont insuffisants (privation de nourriture, insuffisance surrénalienne, abus chronique d'alcool, hypoglycémie chronique). Dans ces situations, l'administration de glucose est préférable.
- Interactions
  - Avec l'insuline ou l'indométacine: diminution d'efficacité du glucagon.
  - Avec les  $\beta$ -bloquants: augmentation du pouls et de la pression artérielle.
- Le glucagon par voie nasale peut être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé!

**Posologie:** une dose dans une seule narine.

**Coût** 100,30€ par dose, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2020.

### pivmécollinam (Selexid®)

Le pivmécollinam (Selexid®, chapitre 11.1.7.4.) est un antibiotique indiqué pour le traitement de la cystite aiguë non compliquée de l'adulte (synthèse du RCP). Il a un spectre d'activité étroit et est actif contre *E.coli*, principal germe responsable des cystites. Son profil de sécurité est similaire à celui des autres  $\beta$ -lactames, et il semble présenter un faible taux de résistances et de résistances croisées.

#### Commentaire du CBIP

Vu son spectre d'activité étroit envers *E. coli* et son faible taux de résistances, le pivmécollinam semble être une bonne option pour le traitement des cystites. Dans d'autres pays (France, pays Scandinaves), le pivmécollinam est proposé comme 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> choix. La question des résistances doit cependant être évaluée dans le contexte belge, et sa place exacte dans le traitement de la cystite précisée par la BAPCOC (voir recommandations BAPCOC 2019).<sup>2,3</sup> Son coût est nettement plus élevé que celui de la nitrofurantoïne.

Le pivmécollinam est le précurseur du mécollinam, un  $\beta$ -lactame à spectre étroit actif contre les germes Gram négatif (*E.coli* et autres entérobactéries).

#### Efficacité

- Dans les pays Scandinaves, le pivmécollinam est utilisé comme 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> choix depuis longtemps. Il n'est pas possible actuellement de se prononcer sur l'efficacité du pivmécollinam en Belgique. Il n'y a pas d'étude récente comparant son efficacité avec les autres traitements de la cystite.<sup>4</sup> Les études existantes sont anciennes et ont été réalisées dans différents pays aux taux de résistances très variables pour les antibiotiques pris comme comparaison. Certaines publications évoquent une efficacité similaire, d'autres légèrement moindre que les autres antibiotiques utilisés dans les cystites.<sup>2,5</sup>
- Le mode d'action différent du pivmécollinam par rapport aux autres  $\beta$ -lactames a pour conséquence un faible taux de résistances croisées avec ceux-ci.
- Le taux de résistance dans les pays Scandinaves où le pivmécollinam est utilisé depuis plusieurs décennies est très bas. Cependant, le contexte étant différent d'un pays à l'autre, il faudra être attentif à l'évolution des résistances en Belgique.

#### Innocuité

- Contre-indications

- Hypersensibilité aux pénicillines IgE-médiée.
- Anomalies oesophagiennes.
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : troubles gastro-intestinaux, mycoses vulvo-vaginales.
  - Lésions oesophagiennes.
  - Allergie et risque d'anaphylaxie.
  - Colites pseudo-membraneuses.
- Précautions particulières
  - Le pivmécillinam doit être pris avec au moins une demi-verre de liquide pour limiter le risque d'ulcération oesophagienne.
- Grossesse et allaitement
  - Les données disponibles et le recul d'utilisation ne montrent pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale.
  - Risque de faux positifs au dépistage néonatal de l'acidémie isovalérique.<sup>6</sup>

**Posologie:** 400mg 3 x p.j. pendant 3 j.

**Coût:** 15,54€ pour 10 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2020.

### Vaccin recombinant contre le zona (Shingrix®▼)

Le Shingrix®(▼, chapitre 12.1.1.9.) est un **vaccin recombinant contre le zona et les névralgies post-herpétiques** indiqué chez les adultes de plus de 50 ans, ou les adultes de plus de 18 ans à risque accru de zona (synthèse du RCP). Le schéma de vaccination est en 2 doses, avec un intervalle de 2 à 6 mois (0 - 2 à 6 mois) ; chez les personnes immunodéprimées ou chez qui une immunosuppression est prévisible, la 2<sup>ème</sup> dose peut être administrée 1 à 2 mois après la 1<sup>ère</sup>. Il existait déjà un autre vaccin (Zostavax®), vivant atténué. Des comparaisons indirectes suggèrent une meilleure protection contre l'herpès zoster avec le Shingrix® qu'avec le Zostavax® (au prix de plus d'effets indésirables). Seules des comparaisons directes pourraient donner une réponse à ce sujet. La question de savoir si le Shingrix® offre une meilleure protection contre les névralgies post-herpétiques que le 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 le Shingrix®, la protection semble rester élevée pendant les quatre premières années suivant la vaccination, mais un suivi plus long est nécessaire. Le vaccin recombinant, contrairement au vaccin vivant, n'est pas contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées, mais l'expérience chez ces patients est encore limitée. Comme pour tout vaccin non vivant, l'efficacité dans cette population peut être réduite.<sup>7</sup>

#### Commentaire du CBIP

Le CBIP ne voit pas d'arguments pour recommander la vaccination systématique des adultes contre le zona. Le Shingrix® présente des avantages par rapport au Zostavax® mais a un coût nettement plus élevé.

Le Shingrix® est un vaccin à base d'antigène (glycoprotéine E) du virus varicelle-zona obtenu biogénétiquement.

#### Efficacité

- Après 3 ans, l'incidence de zona était plus faible dans le groupe Shingrix® que dans le groupe placebo (NST 33, ce qui signifie que 33 personnes ont dû être vaccinées pour éviter, après 3 ans, un cas de zona par rapport au placebo). Des données comparatives indirectes suggèrent une plus grande efficacité que le Zostavax® (NST 50).<sup>8</sup>
- La durée de protection et l'éventuelle nécessité d'une dose de rappel avec le Shingrix® ne sont pas connues (actuellement preuves à 4 ans). Après 4 ans, 85% des personnes de plus de 70 ans semblent toujours protégées, et des données immunologiques suggèrent que cette protection pourrait durer au moins 9 ans après la vaccination. Des données supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer.

- Avec le Zostavax®, la protection décline rapidement. Sur base de données indirectes, le Shingrix® semble efficace plus longtemps, en particulier chez les personnes de plus de 70 ans, qui sont le groupe le plus à risque pour le zona.<sup>9</sup> Des comparaisons directes et des données à plus long terme sont nécessaires.
- La vaccination contre le zona a pour but principal de diminuer les neuropathies post-herpétiques. Il a été suggéré que le Shingrix® apporte une meilleure protection contre ces douleurs que le Zostavax®, mais ceci nécessite plus de données.<sup>7,10</sup>

### Innocuité

- Effets indésirables
  - Les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ), d'intensité légère à modérée: douleur au site d'injection, myalgies, fatigue, céphalées, troubles gastro-intestinaux, frissons, fièvre.
  - Dans les études versus placebo, le taux de drop-out (personnes n'ayant pas reçu la 2<sup>ème</sup> dose) est plus important avec le Shingrix® (50/1000 vs 40/1000).
  - Bien qu'il n'y ait pas de comparaisons directes, les effets indésirables semblent plus fréquents qu'avec le Zostavax® (NNH 3 vs 4,3).<sup>8,9</sup>
- Le Shingrix® peut être administré simultanément avec un vaccin contre l'influenza ou contre le pneumocoque, à des sites d'injections différents.
- Il peut être administré aux personnes immunodéprimées, mais les données chez ces patients sont limitées. Comme pour tous les vaccins non vivants, l'efficacité dans ce type de population peut être diminuée.<sup>11</sup>

**Posologie** 2 doses avec un intervalle de 2 à 6 mois (schéma 0 - 2 à 6 mois), ou avec un intervalle de 1 à 2 mois chez les personnes immunodéprimées ou chez qui une immunosuppression est prévisible, en intramusculaire.

**Coût** 170,26 € par dose, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2020.

### Retours sur le marché

#### amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®)

L'association **amlodipine + ramipril (Ramipril/Amlodipine Apotex®**, chapitre 1.1.4., anciennement Coramlo®) est de retour sur le marché. Elle est indiquée dans l'hypertension artérielle de l'adulte (synthèse du RCP). Pour un avis détaillé, voir infos récentes novembre 2018.

#### sulfure de sélénium (Selsun®)

Le **sulfure de sélénium sous forme de shampoing (Selsun®**, chapitre 15.1.3.) est de retour sur le marché. Il est indiqué pour le traitement local du pityriasis versicolor et de la séborrhée du cuir chevelu.

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

#### estradiol + noréthistérone (Estalis®)

L'association **estradiol + noréthistérone (Estalis®**, chapitre 6.3.2.2.) est retirée du marché. Il n'existe plus d'associations estroprogestatives sous forme de patch pour le traitement substitutif de la ménopause (THS), mais uniquement des formes orales. Pour le positionnement des différents THS, voir Répertoire 6.3. Ménopause et substitution hormonale.

#### fluspirilène (Imap®)

Le **fluspirilène (Imap®**, chapitre 10.2.2.2.) est en indisponibilité de longue durée. Il était utilisé dans le

traitement de la schizophrénie, des épisodes de confusion aigus et dans les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (pour leur prise en charge, voir Répertoire 10.2. Antipsychotiques). D'autres antipsychotiques injectables sont disponibles, en particulier le dropéridol et l'halopéridol, proches pharmacologiquement, mais qui ont une durée d'action différente.

### glipizide (Minidiab®)

Le **glipizide (Minidiab®)**, chapitre 5.1.3.) est retiré du marché. D'autres sulfamidés hypoglycémisants sont disponibles pour le traitement du diabète de type 2, notamment le gliquidone, qui présente aussi une demi-vie courte et une métabolisation hépatique.

### iloprost (Ventavis®)

L'**iloprost (Ventavis®)**, chapitre 1.13.), un médicament utilisé dans l'hypertension pulmonaire, est retiré du marché. Il n'existe plus de médicament à inhaler dans cette indication.

### oléate + polidocanol (Cose-Anal®)

L'association **oléate + polidocanol (Cose-Anal®)**, chapitre 3.8.1.) est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité sans corticostéroïdes pour le traitement local des hémorroïdes. Des préparations magistrales à base d'oxyde de zinc ou de collargol peuvent être prescrites (voir Formulaire Thérapeutique Magistral).

### testostérone (Testocaps®)

La **testostérone à administration orale (Testocaps®)**, chapitre 5.3.4.) est retirée du marché. Il n'existe plus de testostérone sous forme orale. Des formes transdermiques ou injectables sont disponibles (voir Répertoire 5.3.4. Androgènes et stéroïdes anabolisants).

## Autres modifications

### acétate d'ulipristal (Esmya®)

Le Comité européen de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC) a recommandé le **retrait définitif de l'Esmya® (acétate d'ulipristal)**, suite à une réévaluation de sa balance bénéfice-risque. Il était retiré du marché depuis mars 2020 suite à des cas d'atteintes hépatiques graves ayant nécessité une transplantation. Cette recommandation ne concerne pas l'acétate d'ulipristal utilisé comme contraception d'urgence (EllaOne®). Cet avis doit encore être validé par l'EMA.

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

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- Les teriflunomide (Aubagio® ▼), baricitinib (Olumiant® ▼ ▼ 🔴), darolutamide (Nubeqa®, non encore commercialisé) et pembrolizumab (Keytruda® ▼) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: Aubagio®, Olumiant®, Nubeqa®, Keytruda®.

## Sources générales

British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 30 octobre 2020

Martindale The Complete Drug Reference <https://www.micromedexsolutions.com/> consulté la dernière fois le 30 octobre 2020

## Sources

- 1 Baqsimi®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection, *International Journal of Antimicrobial Agents* 22 (2003) S73/S78.
- 3 Cystite aiguë simple-Premiers choix Prescrire, *La Revue Prescrire*, actualisation septembre 2019.
- 4 Cystites aiguës simples : quelle place pour le pivmécillinam. *La Revue Prescrire* 2016 ; 36 (387) : 76-7.
- 5 Urinary tract infection, Gupta K. et al, *Annals Of Internal medicine*, Oct 2017.
- 6 Selexid®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 7 Which shingles vaccine for older adults? *BMJ* 2018;363:k4203 doi: 10.1136/bmj.k4203
- 8 Gagliardi\_AMZ, Andriolo\_BNG, Tortoni\_MR, Soares\_BGO, de Oliveira Gomes\_J, Andriolo\_RB, Canteiro Cruz\_E. 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.
- 9 Shingrix®-An Adjuvant, Recombinant Herpes Zoster Vaccine, *Med Lett Drugs Ther* 2017; 59(1535), 195-6.
- 10 Tricco A. 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>
- 11 Shingrix®-Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Le risque de thromboembolie veineuse lié aux contraceptifs estroprogestatifs

L'AFMPS a récemment reçu une notification d'une embolie pulmonaire fatale chez une femme de 20 ans: la thromboembolie était probablement due à l'utilisation d'un dispositif transdermique à base d'éthinylestradiol + norelgestromine. La patiente avait des plaintes (pied gonflé) mais n'était pas suffisamment au courant des symptômes de la thromboembolie veineuse (TEV).

Le risque de TEV avec les contraceptifs estroprogestatifs est bien connu et a été évalué par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2013. Il ressort de cette évaluation que le risque varie selon les produits et dépend du type de progestatif qu'ils contiennent. [Note : le risque lié au diénogest a été estimé à partir de données collectées après cette évaluation par l'EMA.]

### Estimation de l'ampleur du risque

Le risque de TEV avec toutes les associations estroprogestatives faiblement dosées (c.-à-d. éthinylestradiol < 50 µg) est faible. Le risque de thrombose veineuse sur un an pour les différents types d'associations estroprogestatives faiblement dosées s'élève à environ :

- 2 cas pour 10.000 femmes qui ne prennent **pas** d'estroprogestatif sous forme de pilule/patch/anneau et qui ne sont pas enceintes;
- 5-7 cas pour 10.000 utilisatrices de contraceptif estroprogestatif contenant du **lévonorgestrel** ou du **norgestim** comme progestatif;
- 6-12 cas pour 10.000 utilisatrices de contraceptif estroprogestatif contenant de **l'étonogestrel** ou de la **norelgestromine** comme progestatif;
- 8-11 cas pour 10.000 utilisatrices de contraceptif estroprogestatif contenant du **diénogest** comme progestatif;
- 9-12 cas pour 10.000 utilisatrices de contraceptif estroprogestatif contenant de la **drospirénone**, du **gestodène** ou du **désogestrel** comme progestatif.
- Le risque n'est pas connu pour les contraceptifs contenant de la **chlormadinone** ou du **nomégestrol** comme progestatif.

Le risque est plus élevé pendant la première année de traitement, et lorsque l'association estroprogestative est reprise après une interruption d'au moins 4 semaines.

### Avis pour la pratique

Lors de la prescription d'un contraceptif estroprogestatif, il faut être attentif aux **contre-indications et facteurs de risque de la femme**.



- **Les contre-indications sont:** présence ou antécédents de thromboembolie veineuse, prédispositions génétiques, opération lourde avec immobilisation prolongée, risque élevé de TEV dû à la présence de plusieurs facteurs de risque (voir ci-dessous).
- **Les facteurs de risque sont:** obésité (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), immobilisation prolongée, opération lourde, toute opération aux jambes ou aux hanches, neurochirurgie ou traumatisme important, immobilisation temporaire dont voyage >4h, histoire familiale positive (toute TEV survenue, surtout à un âge relativement jeune, chez les frères, sœurs ou parents), âge (> 35 ans), autres maladies associées à la TEV (cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) et drépanocytose. [ndrl : on sait que le tabagisme est un facteur de risque de la thromboembolie artérielle liée aux contraceptifs estroprogestatifs, mais ceci est moins clair pour la thromboembolie veineuse. En particulier chez les femmes de plus de 35 ans ou en présence d'autres facteurs de risque, il est conseillé de prendre en considération le tabagisme comme facteur de risque].

Si la patiente peut utiliser un contraceptif estroprogestatif, la préférence sera donnée à un produit dont

le progestatif a le risque le plus faible de TEV (lévonorgestrel ou norgestimate). La décision d'utiliser une autre association estroprogestative doit être prise en concertation avec la patiente.

**Une checklist est disponible pour les prescripteurs**, laquelle peut être utilisée conjointement avec le RCP lors de chaque consultation pour un contraceptif estroprogestatif (vu que les facteurs de risque peuvent changer avec le temps). Une **fiche d'information** est aussi prévue pour **la patiente**.

**Pour limiter le risque de TEV**, il est important que les médecins:

- informent les patientes du risque de thrombose et les mettent en garde contre les symptômes cliniques qui doivent les inciter à consulter rapidement un médecin ;
- suivent les patientes de près pendant les périodes les plus à risque de TEV, à savoir pendant la première année du traitement et en cas de reprise après au moins 4 semaines d'interruption ;
- tiennent compte de la possibilité d'une TEV lorsqu'une utilisatrice d'un contraceptif estroprogestatif présente des symptômes pouvant évoquer une TEV.

NB: L'utilisation de contraceptifs estroprogestatifs faiblement dosés est aussi associée à un risque accru de thromboembolie artérielle (p.ex. infarctus du myocarde), mais, contrairement à la thromboembolie veineuse, il n'y a pas de preuve d'une différence de risque entre les produits selon le type de progestatif qu'ils contiennent. Le risque de thromboembolie artérielle est plus élevé en présence de facteurs de risque.



Les facteurs de risque pour la thromboembolie artérielle sont: âge (>35 ans), tabagisme, hypertension, obésité (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), histoire familiale positive (toute survenue de thromboembolie artérielle, surtout à un âge relativement jeune, chez les frères, sœurs ou parents), migraine, autres maladies associées à des affections des vaisseaux sanguins (diabète sucré, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé).

### 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.