Folia
Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2022

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires inférieures en première ligne

Vaccination antipneumococcique des adultes : avis révisé du CSS

Une dose unique du vaccin PCV20 récemment commercialisé est désormais recommandée comme schéma préférentiel pour la primovaccination de tous les groupes cibles (y compris ceux avec le risque le plus élevé). Quelques mots de commentaire en fin d'article.

Vaccination contre le zona (herpès zoster): avis révisé du CSS et rapport coût-efficacité du KCE

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination avec le vaccin recombinant contre le zona pour toutes les personnes âgées de 60 ans et plus et pour les adultes immunodéprimés. Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) conclut que cette stratégie de vaccination n'est actuellement pas « coût-efficace » (trop coûteuse par rapport aux bénéfices attendus pour la santé). Quelques réflexions sont formulées en fin d'article.

Informations récentes novembre 2022: nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

BON À SAVOIR

COVID-19 : un troisième vaccin bivalent (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®) a été autorisé et sera utilisé lors de la campagne automnale de deuxième rappel

A partir du mois prochain, les Folia font peau neuve

INFORMATIONS RÉCENTES: octobre et novembre 2022 : nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

Nouveautés en première ligne (octobre 2022)
- paracétamol + ibuprofène (Nuralgan®)
- rimégépant (Vydura®▼)
- vaccin COVID-19 à ARNm adaptés contre Omicron BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée (octobre 2022)
- andexanet alfa (Ondexxya®▼)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)(octobre 2022)
- mestérolone (Proviron®)
- pholcodine
- temsirolimus (Torisel®)
- vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®)

Autres modifications (octobre 2022)
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Nouveautés en première ligne
- ivermectine par voie orale (Ivermectin Substipharm®)
- vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans (Comirnaty 3 µg /dose®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée
- cénobamate (Ontozry®▼)

- odévixibat (Bylvay®▼)
- somatrogon (Ngenla®▼)

Nouveautés en oncologie

- zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Nouvelles formes

- béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- chlorhexidine + rétinol (Neo-Cutigenol®)
- ertugliflozine ▼ (Steglatro®, Segluromet®, Steglujan®)
- flumétasone (Locacortène®)
- fosamprénavir (Telzir®)
- salbutamol oral (Ventolin® comprimés)

Autres modifications

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

PHARMACOVIGILANCE

Risque de méningiome et progestatifs

Suite à l'évaluation du risque de méningiome, l'agence européenne des médicaments (EMA) a pris en 2020 et 2022 un certain nombre de mesures de minimisation de risques pour la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol. Ces progestatifs sont entre autres présents dans des contraceptifs oraux.

Ce mois-ci dans les Folia

Nous rappelons en détail quelques avis en matière d'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires inférieures en première ligne. Nous y discutons en particulier la problématique de la résistance aux antibiotiques (dans le monde et en Belgique), les recommandations d'ebpracticenet pour le traitement de l'otite moyenne en première ligne, une revue Cochrane sur le traitement du mal de gorge aigu et le traitement de la bronchite aiguë non compliquée chez l'enfant. Globalement, un usage limité et judicieux des antibiotiques est de mise.

Nous discutons la vaccination antipneumococcique chez l'adulte et la vaccination contre le zona (herpes zoster) avec le vaccin recombinant, suite aux avis révisés du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) et au rapport coût-efficacité du vaccin recombinant contre le zona, réalisé par le KCE.

Enfin, nous rapportons le risque (faible) de méningiome après usage prolongé de certains progestatifs, présents entre autres dans des contraceptifs oraux.

Autre information importante : à partir du mois prochain, nos articles *Folia* seront publiés en ligne sur une base hebdomadaire. Les articles *Folia* seront également annoncés chaque semaine dans la newsletter du CBIP *Folia Pharmacotherapeutica*. Notre objectif : vous faire parvenir nos informations encore plus rapidement.
Nous continuerons toutefois à vous proposer un aperçu mensuel des Folia, que vous pourrez consulter sur la page web des *Folia* ou via la dernière newsletter du mois.
Pour vous abonner à notre newsletter et recevoir automatiquement tous nos articles *Folia* dans votre boîte mail, cliquez ici.

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires inférieures en première ligne

La saison automnale est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Les messages généraux des précédents articles de Folia à ce sujet (toujours dans les numéros d'octobre) restent d'application. Voici les points abordés dans le présent article :

- Problématique de la résistance dans le monde et en Belgique.
- Prise en charge de l'otite moyenne en première ligne chez l'enfant et l'adulte : guide d'ebpracticenet versus guide BAPCOC.
- Mise à jour d'une revue Cochrane sur la prise en charge du mal de gorge aigu: une place limitée pour les antibiotiques.
- Enfants atteints de bronchite aiguë non compliquée : de nouvelles preuves en faveur d'une prescription réduite d'antibiotiques.

La problématique de la résistance dans le monde et en Belgique

- L'antibiorésistance est une importante cause de décès **dans le monde entier**. Une récente analyse systématique, publiée dans le Lancet, propose une estimation de l'impact mondial des résistances bactériennes[1,2].
  - Les auteurs de cette étude estiment , sur la base de calculs et de modèles statistiques très complexes, qu'en 2019, environ 5 millions de décès étaient associés à l'antibiorésistance, dont environ 1,3 million étaient directement attribuables à l'antibiorésistance. En d'autres termes, environ 5 millions de décès résultent d'infections qui ne se seraient pas manifestées s'il n'y avait pas eu de germe résistant (par exemple, les infections nosocomiales) et 1,3 million de décès qui ne se seraient pas manifestés si le germe résistant avait été un germe non résistant. Les résistances aux antibiotiques sont donc devenues une des principales causes de mortalité d'origine infectieuse dans le monde[1,2].
  - Les principales infections en cause dans cette mortalité étaient des infections des voies respiratoires inférieures, des septicémies et des infections intra-abdominales.
  - Les six bactéries résistantes aux antibiotiques ayant causé le plus grand nombre de décès étaient: *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii et Pseudomonas aeruginosa*[2].
- Fin 2021, la **Belgique** publiait son premier rapport détaillé sur l'utilisation des antibiotiques et l'antibiorésistance, à savoir le rapport BELMAP[3].
  - Dans le secteur des soins ambulatoires humain, une réduction de l'usage d'antibiotiques a été observée en 2020, une réduction qui s'explique notamment par la situation exceptionnelle due à la pandémie de COVID-19. Par rapport à 2019, une réduction de 20% a été enregistrée.
  - L'objectif de réduction du recours aux fluoroquinolones, visé dans la pratique ambulatoire, n'a pas été atteint en 2019.
  - Le secteur hospitalier a connu une forte diminution de l'usage des fluoroquinolones (-27 % entre 2011 et 2020) et une forte augmentation de l'usage de l'association pipéracilline+tazobactam (+48 % entre 2011 et 2020).
  - Parmi les bactéries résistantes qui posent problème, on note dans l'ensemble une nette diminution des SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) et une légère augmentation des *Klebsiella pneumoniae* résistants aux carbapénèmes (10 %).
  - Du côté des infections bactériennes sexuellement transmissibles, telles que l'infection due à *Neisseria gonorrhoeae*, nous observons une résistance croissante aux macrolides et à la ciprofloxacine. Les recommandations actuelles de la BAPCOC proposent toujours un traitement adjuvant par néomacrolide comme traitement de routine dans l'urétrite et la maladie inflammatoire pelvienne (*pelvic inflammatory disease*, PID), mais cette recommandattion sera révisée avant fin 2022 : le macrolide sera supprimé des schémas de traitement proposés.

Commentaire du CBIP. L'antibiorésistance est un problème de santé mondial. Les taux estimés de

mortalité mondiale en conséquence de bactéries résistantes nous font prendre conscience de l'étendue et de l'importance du problème. En Belgique, nous remarquons une tendance à la baisse en ce qui concerne l'usage d'antibiotiques dans le secteur ambulatoire et dans le secteur hospitalier pendant la pandémie de COVID-19 ; la question est de savoir si cette tendance se maintiendra. Dans les infections sexuellement transmissibles, une résistance croissante et son impact sur la stratégie de traitement démontrent l'importance d'un suivi permanent de l'antibiorésistance. Ces données montrent une nouvelle fois que nous devons poursuivre nos efforts pour un usage judicieux des antibiotiques.

Guide de pratique clinique d'ebpracticenet pour la prise en charge de l'otite moyenne en première ligne chez l'enfant et l'adulte

Le Guide de pratique clinique sur la prise en charge de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant et l'adulte, mis à jour en 2021, souligne la place très limitée des antibiotiques[4]. Le traitement de la douleur et une attitude attentiste (attentive aux symptômes d'alarme) sont recommandés chez la plupart des enfants et des adultes. Les antibiotiques ne sont indiqués que dans certaines situations bien spécifiques. Le guide de pratique clinique apporte une série de nuances aux recommandations de la BAPCOC (Cf. 11.5. BAPCOC, 2021).

Prise en charge de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant

- Conformément au guide BAPCOC, ebpracticenet recommande de ne pas prescrire d'antibiotiques aux enfants sans facteurs de risque de complications et sans signe de maladie sévère. Une prescription différée d'antibiotiques est déconseillée.
- Contrairement au guide BAPCOC, un antibiotique n'est pas systématiquement recommandé entre l'âge de 3 et 6 mois, en présence d'anomalies anatomiques dans la région ORL ou d'un syndrome de Down, ou après une chirurgie moins récente de l'oreille : la recommandation d'ebpracticenet considère ces situations comme des facteurs de risque mineurs, pour lesquels un bon suivi est crucial. En présence de facteurs de risque majeurs, tels qu'un implant cochléaire, une chirurgie récente de l'oreille (autre que drains transtympaniques) ou une immunodéficience, un antibiotique doit être instauré immédiatement.
- Conformément au guide BAPCOC, un antibiotique oral (amoxicilline en premier choix) peut être envisagé chez l'enfant âgé de 6 mois à 2 ans atteint d'une otite moyenne aiguë bilatérale ou chez l'enfant âgé de plus de 6 mois se présentant avec une otite moyenne aiguë et un écoulement dû à la perforation spontanée du tympan.
- Conformément au guide BAPCOC, un antibiotique oral (dose élevée d'amoxicilline en premier choix) est administré aux enfants atteints d'une otite moyenne aiguë en l'absence d'amélioration de la fièvre et/ou de la douleur après 3 jours d'administration d'antidouleurs à dose et fréquence suffisante. Si aucune amélioration n'est intervenue dans les 48 heures suivant le début du traitement antibiotique, le guide d'ebpraticenet recommande d'ajuster le traitement selon les recommandations de la BAPCOC en y associant de l'acide clavulanique, ou d'orienter l'enfant vers un ORL.

Prise en charge de l'otite moyenne aiguë chez l'adulte

Contrairement au guide BAPCOC, un antibiotique n'est pas systématiquement recommandé en présence de facteurs de risque tels qu'anomalies anatomiques dans la région ORL, syndrome de Down ou chirurgie moins récente de l'oreille : la recommandation d'ebpracticenet considère ces situations comme des facteurs de risque mineurs, pour lesquels un bon suivi est crucial. Chez l'adulte, un traitement antibiotique (dose élevée d'amoxicilline en premier choix) doit également être instauré immédiatement en présence d'un facteur de risque majeur tel qu'un implant cochléaire, un antécédent récent de chirurgie de l'oreille (sauf drains transtympaniques) ou une immunodéficience.
Si aucune amélioration n'est intervenue 48 heures après le début du traitement antibiotique, le guide d'ebpraticenet recommande d'ajuster le traitement selon les recommandations de la BAPCOC en y associant de l'acide clavulanique, ou d'orienter l'adulte vers un ORL.

Renvoi vers un service d'urgences pour une otite moyenne aiguë

Le guide de pratique clinique d'ebpracticenet émet également des recommandations en matière de renvoi vers les urgences.

Quand orienter un enfant vers les urgences ?

- âge < 3 mois ;
- présence de symptômes d'alarme :
  - signes graves de maladie ;
  - suspicion d'infection systémique sévère ou de complications, comme une méningite et une mastoïdite ;
- présence d'une otite moyenne aiguë chez un enfant présentant une allergie à la pénicilline IgE-médiée en cas de symptômes généraux sévères.

Quand orienter un adulte vers les urgences ?

- présence de symptômes d'alarme :
  - signes d'une infection systémique sévère.
  - signes/symptômes suggérant une complication aigüe d'une otite moyenne aiguë, comme méningite et mastoïdite.

Commentaire du CBIP. Dans la plupart des cas, l'otite moyenne aiguë est une affection qui connaît une résolution spontanée. La version actualisée du guide de pratique clinique d'ebpracticenet préconise une attitude attentiste et un traitement symptomatique pour la plupart des patients. Le guide de pratique clinique concorde en grande partie avec le guide BAPCOC. Le guide de pratique clinique estime toutefois qu'une stratégie attentiste se justifie également en présence d'anomalies anatomiques dans la région ORL, d'un syndrome de Down ou d'antécédents moins récents de chirurgie de l'oreille, qui sont considérés comme des facteurs de risque mineurs.

Mise à jour d'une revue Cochrane sur la prise en charge du mal de gorge aigu : une place limitée pour les antibiotiques

Dans le mal de gorge aigu (pharyngite et tonsillite), les antibiotiques ne sont que rarement indiqués, car le bénéfice attendu est très limité [BAPCOC, 2021]. C'est ce que confirme une mise à jour 2021 de la revue Cochrane à propos de la prise en charge du mal de gorge aigu [5]. Les études incluses ont examiné 15 337 patients atteints d'un mal de gorge aigu. L'âge des patients variait de 1 an à plus de 50 ans. La conclusion est que les antibiotiques réduisent la survenue de complications très rares (des incertitudes subsistant en ce qui concerne la glomérulonéphrite aiguë (cf. « + plus d'infos »)) ainsi que la durée des symptômes, mais l'effet est très modeste. Ce qui peut justifier une attitude attentiste. La place des antibiotiques dans le traitement du mal de gorge aigu est limitée.

La revue Cochrane a évalué l'impact du traitement antibiotique sur l'incidence des complications suppuratives et non suppuratives chez les patients atteints d'un mal de gorge aigu d'origine virale ou bactérienne. Les complications non suppuratives d'une pharyngite à streptocoques sont le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique. Les complications suppuratives d'une pharyngite sont l'abcès périamygdalien, l'otite moyenne aiguë et la sinusite aiguë.

- L'incidence d'un **abcès périamygdalien** dans les 2 mois suivant l'infection initiale était réduite par rapport au groupe témoin : OR de 0,16 (IC à 95 % de 0,07 à 0,35 ; 7 études, 2 376 participants ; 23 cas dans le groupe placebo contre 2 cas dans le groupe sous traitement).
- L'incidence d'une **otite moyenne aiguë** dans les 14 jours suivant l'infection initiale était réduite par rapport au groupe témoin : OR de 0,21 (IC à 95 % de 0,11 à 0,40 ; 10 études, 3 646 participants ; 28 cas dans le groupe placebo contre 10 cas dans le groupe sous traitement).
- L'incidence d'une **sinusite aiguë** dans les 14 jours suivant l'infection initiale était semblable ou peu différente par rapport au groupe témoin : OR de 0,46 (IC à 95 % de 0,10 à 2,05 ; 7 études, 2 270 participants).
- Seulement 10 études très anciennes avaient inclus la **glomérulonéphrite aiguë** comme critère d'évaluation et il n'y a eu au total que 2 cas de glomérulonéphrite aiguë dans le groupe témoin. Par conséquent, il est très difficile de déterminer si le traitement avait ou non un effet sur l'incidence de la glomérulonéphrite aiguë : OR de 0,07 (IC à 95 % de 0,00 à 1,32 ; 10 études ; 5 147 participants ; 2 cas dans le groupe placebo contre 0 cas dans le groupe sous traitement).
- L'incidence d'un **rhumatisme articulaire aigu** était moins élevée dans le groupe sous traitement antibiotique que dans le groupe témoin : OR de 0,36 (IC à 95 % de 0,26 à 0,50 ; 17 études, 12 132 participants; 74 cas dans le groupe placebo contre 37 cas dans le groupe sous traitement). Les cas documentés de rhumatisme articulaire aigu provenaient tous d'études réalisées avant 1975. Aucun cas de rhumatisme articulaire aigu n'a été détecté dans les études réalisées après 1975.

Commentaire du CBIP. Les résultats de la revue Cochrane concordent avec les recommandations de la BAPCOC. Chez les patients gravement malades ou présentant des facteurs de risque (patients immunodéprimés, patients oncologiques, patients ayant des antécédents de rhumatisme articulaire aigu, patients avec chirurgie prothétique récente, patients atteints de valvulopathie cardiaque), la BAPCOC mentionne que les antibiotiques peuvent être indiqués.

Enfants atteints de bronchite aiguë non compliquée : de nouvelles preuves en faveur d'une prescription réduite d'antibiotiques

Une RCT contrôlée par placebo (étude ARTIC PC) de 2021 a évalué l'efficacité de l'amoxicilline dans la bronchite aiguë non compliquée. L'étude a été conduite dans le contexte de cabinets britanniques de médecine générale, auprès de 432 enfants âgés de 6 mois à 12 ans (moyenne d'âge : 3 ans). Les résultats ne montrent pas de bénéfice avec l'amoxicilline sur la durée des symptômes (tels que toux (avec expectorations), essoufflement, wheezing, nez bouché ou qui coule, sommeil perturbé, sensation générale de malaise, fièvre et perturbation des activités quotidiennes)[6]. De même, aucun bénéfice n'a été démontré sur la durée des symptômes dans les sous-groupes d'enfants souffrant, entre autres, de wheezing, de crépitations, d'expectorations ou de fièvre.

Commentaire du CBIP. Le guide BAPCOC (2021) stipule que les antibiotiques ne sont pas indiqués en cas de bronchite aiguë chez un enfant préalablement en bonne santé. L'étude ARTIC PC fournit des données probantes complémentaires, indiquant qu'une moindre prescription d'antibiotiques est sans danger pour les enfants atteints de bronchite aiguë sans suspicion clinique de pneumonie [cf. critères cliniques de la BAPCOC dans le Répertoire 11.5.2.6. pour la distinction entre une bronchite aiguë et une pneumonie bactérienne].
Il va de soi qu'il est important de rester vigilant à la présence de facteurs de risque et de signaux

d'alarme. Ces symptômes d'alarme doivent également être communiqués aux parents ou aux soignants. Comme le souligne l'auteur de l'éditorial connexe, il convient d'accorder une attention particulière aux enfants à haut risque de développer une forme grave (par ex. enfants atteints d'affections respiratoires ou cardiaques sous-jacentes, enfants immunodéficients, enfants présentant un faible poids à la naissance) et, chez ces enfants, la prescription d'un antibiotique ne doit pas être écartée trop rapidement[7].

Sources

1 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0

2 Résistances aux antibiotiques : une menace croissante. Rev. Presc. Juin 2022; 42(464):456

3 One Health Report on Antibiotic Use and Resistance 2011-2020 (https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/rapport_annuel_amr_2021.pdf)

4 Mokrane S, Keijzer J-H, Van Royen P, Dekker N, Goossens M, Vanderveken O, De Sutter A, Mehta R, Ducène C, Sousa A, Boulad M. Richtlijnen voor de aanpak van acute otitis media in de eerste lijn. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel); 2022.

5 Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 12. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub5.

6 Little P, Francis NA, Stuart B et al. Antibiotics for lower respiratory tract infection in children presenting in primary care in England (ARTIC PC): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 22/09/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01431-8

7 Jankauskaite L, Oostenbrink R. Comment. Childhood lower respiratory tract infections: more evidence to do less. Lancet 22/09/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01955-3

Vaccination antipneumococcique des adultes : avis révisé du CSS

Le Conseil Supérieur de la Santé a révisé son avis au sujet de la vaccination antipneumococcique des adultes : Avis 9674 (septembre 2022). [1] L'article ci-dessous comporte :

- les principales modifications,
- les schémas de vaccination, prenant en compte ces modifications,
- quelques commentaires du CBIP.

Les vaccins suivants sont disponibles pour la vaccination antipneumococcique des adultes (Répertoire 12.1.2.6., situation au 01/10/22) :

- le vaccin polysaccharidique non conjugué contre 23 types de pneumocoques (PPV23, Pneumovax 23®),
- trois vaccins polysaccharidiques conjugués : contre 13 (PCV13, Prevenar 13®), 15 (PCV15, Vaxneuvance®) ou 20 (PCV20, Apexxnar®) types de pneumocoques.

Les principales modifications de l'avis du CSS

Dans tous les groupes cibles (y compris ceux avec le risque le plus élevé) une **dose unique de PCV20** est recommandée **comme schéma préférentiel pour la primovaccination**. Un schéma alternatif est proposé pour la primovaccination, faisant appel au PCV15 et au PPV23. Le PCV13 n'est plus recommandé dans aucun schéma.

- Avec le nouveau schéma préférentiel pour la primovaccination (1 dose de PCV20 pour tous les groupes cibles), le CSS espère accroître la couverture vaccinale chez les adultes.
- En outre, par l'utilisation du PCV20 (et du PCV15 dans les schémas alternatifs de primovaccination) au lieu du PCV13, le CSS espère élargir la protection contre la maladie à pneumocoques.
- Le CSS propose l'option de PPV23 comme primovaccination de deuxième choix chez les « adultes en bonne santé (de 65 à 85 ans) » pour des raisons financières [à titre informatif : 33,66 euros pour 1 dose de PPV23 versus 74,55 euros pour 1 dose de PCV15 et 80,98 euros pour 1 dose de PCV20; non remboursé au 01/11/22].

Note. La définition des groupes cibles **n'est pas** modifiée :

Les groupes cibles de la vaccination antipneumococcique des adultes sont les suivants :

- adultes de 16 à 85 ans à risque accru d'infection pneumococcique :
  - patients immunodéprimés (voir l'Avis CSS 9158, 2019)
  - patients présentant une asplénie anatomique et/ou fonctionnelle,
  - patients présentant une drépanocytose ou une hémoglobinopathie.
  - patients présentant une fuite du liquide céphalo-rachidien ou porteurs d'un implant cochléaire.
- adultes avec comorbidité (50 à 85 ans) :
  - souffrance cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale chronique
  - maladies neurologiques ou neuromusculaires chroniques à risque d'aspiration (ndlr : p.ex SLA, maladie de Parkinson)
  - diabète,
  - abus d'alcool ou fumeurs
- personnes en bonne santé de 65 ans et plus

Chez les **personnes de plus de 85 ans,** la vaccination peut être envisagée sur base individuelle (prenant en compte le risque d'infection pneumococcique et l'estimation de la réponse immunitaire) [voir également Formulaire de soins aux Personnes Âgées > Vaccin contre le pneumocoque].

Les schémas de vaccination, prenant en compte ces modifications

- **Primovaccination**
  - Schéma préférentiel : vaccination unique au moyen du PCV20 dans tous les groupes cibles.
  - Schéma alternatif : 1 dose de PCV15, suivie de 1 dose de PPV23 après
    - au moins 8 semaines chez les adultes avec un risque accru d'infections pneumococciques et les adultes avec une comorbidité,
    - au moins un an chez les personnes en bonne santé de 65 à 85 ans.
  - Schéma de deuxième choix chez les personnes en bonne santé de 65 à 85 ans : 1 dose de PPV23

- **Revaccinations** :
  - Adultes avec un risque accru d'infections pneumococciques : 1 dose de PPV23 tous les 5 ans.
  - Adultes présentant une comorbidité : 1 dose de PPV23, 5 ans après la primovaccination. 1 dose de PPV23 tous les 5 ans doit être envisagée en cas de comorbidité sous-jacente grave.
  - Personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans : la revaccination n'est pas recommandée.

- **Personnes ayant été vaccinées uniquement au moyen du PPV23 par le passé**, vaccination unique au moyen de 1 dose de PCV20, avec ensuite le PPV23 pour la ou les revaccinations éventuelles. Pour plus de détails, voir plus loin **« + plus d'infos »**.
- **Personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen du PCV13,** le CSS recommande uniquement le PPV23 (revaccinations(s)). Pour plus de détails, voir plus loin **« + plus d'infos »**.
- Si l'on décide de vacciner une personne âgée de plus de 85 ans, le CSS recommande le schéma proposé pour les « personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans ».

Note : Les **schémas par groupe cible** sont repris en détail dans **« + plus d'infos »** :

- **Adultes de 16 à 85 ans à risque accru d'infection pneumococcique**
  - **Primovaccination** :
    - Schéma préférentiel : vaccination unique au moyen du PCV20
    - Schéma alternatif : 1 dose de PCV15, suivie de 1 dose de PPV23 après au moins 8 semaines.
  - **Revaccination** : 1 dose de PPV23 tous les 5 ans après la primovaccination.
  - **Personnes ayant été vaccinées uniquement au moyen du PPV23 par le passé** :
    - Vaccination unique au moyen du PCV20, au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23
    - Revaccination : 1 dose de PPV23 tous les 5 ans après la vaccination avec le PCV20.
  - **Personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen du PCV13** : première revaccination avec le PPV23 après au moins 8 semaines, puis 1 dose de PPV23 tous les 5 ans.
- **Adultes de 50 à 85 ans présentant une comorbidité :**
  - **Primovaccination** :
    - Schéma préférentiel : vaccination unique au moyen du PCV20
    - Schéma alternatif : 1 dose de PCV15, suivie de 1 dose de PPV23 après au moins 8 semaines.
  - **Revaccination** : 1 dose de PPV23, 5 ans après la primovaccination.
    1 dose de PPV23 tous les 5 ans doit être envisagée en cas de comorbidité sous-jacente grave.
  - Personnes ayant été vaccinées uniquement au moyen du PPV23 par le passé : vaccination unique au moyen du PCV20, au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23.
  - **Personnes ayant été vaccinées uniquement au moyen du PPV23 par le passé** :
    - vaccination unique au moyen du PCV20, au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23.
    - Revaccination : 1 dose de PPV23, 5 ans après la vaccination au moyen du PCV20. 1 dose de PPV23 tous les 5 ans doit être envisagée en cas de comorbidité sous-jacente grave.
  - **Personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen du PCV13** : première revaccination avec le PPV23 après au moins 8 semaines, puis 1 dose de PPV23 après 5 ans. 1 dose de PPV23 tous les 5 ans doit être envisagée en cas de comorbidité sous-jacente grave.
- **Personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans**
  - **Primovaccination :**
    - Schéma préférentiel : vaccination unique au moyen du PCV20.
    - Schéma alternatif : 1 dose de PCV15, suivie de 1 dose de PPV23 après au moins 1 an
    - Schéma de deuxième choix : vaccination unique au moyen du PPV23.
  - **Revaccination :** pas après une primovaccination complète.
  - **Personnes ayant été vaccinées uniquement au moyen du PPV23 par le passé :** vaccination unique au moyen du PCV20, au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23.
  - **Personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen du PCV13** : vaccination unique au moyen du PPV23, au moins un an après le PCV13.

Le CSS renvoie à son Avis 9158, 2019 pour les schémas spécifiques chez les patients immunodéprimés.

Commentaires du CBIP

- Le schéma préférentiel pour la primovaccination a été fortement simplifié.
- Les vaccins **PCV15** et **PCV20** récemment commercialisés contiennent d'une part quelques importants sérotypes supplémentaires mais, d'autre part, ils sont autorisés sur base de données d'immunogénicité. Pour ces vaccins, il n'existe donc **pas d'études avec des critères d'évaluation cliniques**. Nous référons aux **Informations récentes des Folia d'août 2022** pour une discussion de ces vaccins.
- Pour le **PPV23,** les preuves d'un effet protecteur contre les PAC (pneumonies acquises en communauté) et les maladies invasives à pneumocoques sont limitées et les résultats très disparates, surtout quant à la protection contre les PAC.
- **Le PCV13** n'est plus recommandé [ce vaccin avait montré un effet protecteur partiel contre les PAC (protection de 45%) et contre les infections invasives à pneumocoques (protection de 75%) dans l'étude CAPITA (voir les Folia d'octobre 2015)].
- Aucune nouvelle information n'influence nos commentaires d'il y a deux ans (voir les Folia de

novembre 2020).

- La protection des vaccins antipneumococciques n'est **que partielle** et uniquement prouvée **contre les types de pneumocoques présents dans le vaccin**.
- Pour tous les vaccins antipneumococciques, on ne dispose toujours pas de données d'études cliniques solides sur la protection des **adultes présentant un risque accru d'infections pneumococciques à évolution grave (les « patients à risque élevé »**) **et les patients avec une comorbidité grave**. Les « patients à risque élevé » (p.ex. les patients immunodéprimés ou présentant une asplénie) restent toutefois le groupe cible prioritaire pour la vaccination, même si la réponse immunitaire et la durée de protection pourraient être moindres.
- Dans les **autres groupes cibles à risque beaucoup plus faible,** comme les adultes de plus de 65 ans en bonne santé, la décision de vacciner doit reposer sur une évaluation du bénéfice, des risques et du coût (80,98 euros pour 1 dose de PCV20; non remboursé au 01/11/22), mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires pour une telle évaluation.

- **Les PCV15, PCV20 et PPV23** couvrent une partie (importante) des souches responsables des infections invasives à pneumocoques chez les adultes de plus de 50 ans en Belgique (chiffres de 2021[2]) :

  - **PCV15** : 44,6% des souches (de 50 à 64 ans) ; 38,5% (personnes de 65 ans et plus).
  - **PCV20** : 68,5% des souches (de 50 à 64 ans) ; 63,7% (personnes de 65 ans et plus).
  - **PPV23** : 73,4% des souches (de 50 à 64 ans) ; 69,1% (personnes de 65 ans et plus).
  - Pour le **PCV13** (qui n'est plus recommandé) les chiffres sont : 39,1% (de 50 à 64 ans) et 31,7% (personnes de 65 ans et plus).
  - **Note :** ces chiffres reposent sur les chiffres de 2021. En raison du nombre remarquablement plus faible de souches reçues par le National Reference Centre for invasive S. pneumoniae (UZ Leuven) en 2020-2021, les changements entre ces années et les années précédentes (pré-COVID) doivent être interprétés avec prudence.

- **La surveillance épidémiologique** reste importante, car un glissement des souches pathogènes et une augmentation des infections par des sérotypes non présents dans les vaccins ont été rapportés (« remplacement des sérotypes »).
- Le fait qu'une personne est vaccinée, ne doit jamais être un motif de ne pas instaurer un traitement en cas de suspicion d'une infection pneumococcique.

Sources spécifiques

1 Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Avis. Vaccination antipneumococcique (adultes). Août 2022.CSS n° 9674.

2 National Reference Centre for invasive S. pneumoniae. UZ Leuven.Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2021 > Figure 3.

Vaccination contre le zona (herpès zoster): avis révisé du CSS et rapport coût-efficacité du KCE

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a révisé son avis sur la vaccination contre le zona (herpès zoster) : Avis n° 9684 (septembre 2022).[1] Cette révision fait suite à la mise à disposition, en 2020, du vaccin recombinant contre le zona Shingrix® [cf. Informations récentes dans les Folia de décembre 2020]. Le précédent avis du CSS date d'août 2017, alors que le vaccin vivantZostavax® était le seul vaccin

- les principales modifications apportées dans l'Avis du CSS,
- le schéma de vaccination,
- l'analyse coût-efficacité du KCE,
- quelques réflexions du CBIP.

Les principales modifications apportées dans l'Avis du CSS

- Le CSS recommande la vaccination avec le **vaccin recombinant contre le zona pour toutes les personnes âgées de ≥ 60 ans et pour les adultes immunodéprimés**, y compris les patients sous traitement immunosuppresseur âgés de ≥ 16 ans. [Ndlr : le RCP prévoit une utilisation chez « les adultes de 18 ans ou plus présentant un risque accru de zona ».]
- Le nouvel avis ne confère plus aucune place au vaccin vivant contre le zona. Dans l'Avis de 2017 (alors que le seul vaccin disponible contre le zona était le vaccin vivant), le CSS ne recommandait pas la vaccination systématique.

Le CSS évoque dans son Avis le coût élevé du vaccin recombinant (340,52 euros pour 2 doses, non remboursé ; situation au 01/11/22).

Le schéma de vaccination (vaccin recombinant)

- **Primovaccination** : 2 injections i.m. à administrer à au moins 2 mois d'intervalle. Dans le cas d'une immunodéficience prévue, l'intervalle entre les 2 doses peut être raccourci à une période de 1 à 2 mois.
- **Rappel** : à ce jour, la nécessité d'une injection de rappel n'est pas clairement établie. En effet, on ne sait pas encore précisément combien de temps l'effet protecteur de la primovaccination reste suffisamment élevé, surtout chez les sujets immunodéprimés (voir plus loin).

L'analyse coût-efficacité du KCE

- Le KCE[2] conclut que la vaccination avec Shingrix® des groupes cibles définis par le CSS n'est pas « coût-efficace » à l'heure actuelle. Le bénéfice attendu de la vaccination pour la santé est relativement limité et le coût actuel est beaucoup trop élevé. Nous citons le communiqué de presse du KCE :

> « Pour que la stratégie puisse être considérée comme coût-efficace, le prix du vaccin devrait baisser de manière drastique en passant de 170 € à maximum 30 €. Mais même à ce prix, l'impact budgétaire d'un remboursement du vaccin resterait élevé : environ 152 millions € la première année, et 6,5 millions € chaque année ensuite. Une autre possibilité serait de ne vacciner que les personnes immunodéprimées, car le bénéfice de la vaccination serait vraisemblablement plus important chez celles-ci. Au prix plein du vaccin, un remboursement par l'INAMI représenterait néanmoins encore un budget initial de 108 millions € (et 780 000 € annuels par la suite).
> La question est de savoir s'il est justifié de puiser aussi profondément dans les moyens mis à la disposition des soins de santé pour éviter une maladie comme le zona, qui reste un problème relativement bénin pour la majorité de la population. La décision finale reviendra à l'INAMI et au monde politique. »

- Dans son rapport, le KCE formule un certain nombre de recommandations
  - à l'égard de l'INAMI, concernant les conditions d'octroi du remboursement,
  - à l'égard des prestataires de soins, concernant les groupes cibles prioritaires de la vaccination dans l'éventualité d'un remboursement, et l'importance de signaler toute suspicion d'effet indésirable,
  - à l'égard de la communauté scientifique, concernant l'importance de continuer à évaluer l'efficacité, la sécurité et le rapport coût-efficacité à long terme de la vaccination, et
  - à l'égard de Sciensano, concernant l'importance du suivi épidémiologique du zona et des NPH.

Quelques commentaires du CBIP

Le vaccin recombinant offre vraisemblablement (sur la base de comparaisons indirectes) une protection plus élevée et plus longue que le vaccin vivant, y compris dans la population âgée [cf. Folia de juillet 2020 et Informations récentes dans les Folia de décembre 2020]. De plus, le vaccin recombinant peut, contrairement au vaccin vivant, être utilisé chez les patients immunodéprimés. Ces éléments ont conduit à la nouvelle recommandation du CSS[1]. En dépit des atouts du vaccin recombinant, il convient de prendre **un certain nombre d'éléments** en compte au moment de décider de la vaccination.

- **Le principal objectif d'une vaccination contre le zona est la prévention des névralgies post-herpétiques (NPH), mais il faut vacciner un grand nombre de sujets pour prévenir un seul cas de NPH.** Il faut vacciner 334 personnes âgées de plus de 50 ans (*Number Needed to Vaccinate* = NNV = 334) ou 261 personnes âgées de plus de 70 ans (NNV = 261) pour prévenir 1 cas de NPH (voir « + plus d'infos » pour la définition) sur une période de 3,8 ans après une vaccination avec le vaccin recombinant [étude ZOE-50 et étude ZOE-70].[3,4] Le NNV plus faible parmi les personnes âgées de plus de 70 ans s'explique par le risque plus élevé de NPH chez les plus de 70 ans par rapport aux personnes plus jeunes, mais le NNV reste élevé même dans cette population âgée. Ceci s'explique par le faible risque absolu de NPH.

- La NPH a été définie dans les études ZOE comme un score de douleur de 3 ou plus (sur une échelle de
  0 à 10) pendant plus de 90 jours après la survenue de l'éruption ou se développant plus de 90 jours après la survenue de l'éruption.
- Dans les études ZOE,[2] l'incidence de NPH dans le groupe placebo était de 0,9 cas pour 1 000 années-personnes (sur l'ensemble du groupe des > 50 ans) et de 1,2 cas pour 1 000 années-personnes (sur le sous-groupe des > 70 ans).
- L'Avis du CSS indique : « *Compte tenu de l'absence de définition uniforme de ce qu'est la NPH, il est difficile d'en déterminer l'incidence. Le risque de NPH variera en fonction de l'intervalle de temps retenu. Une douleur subsistante 30, 60, 90, 120 ou 180 jours après la contraction de l'herpès zoster est signalée respectivement dans 18-30%, 13-18%, 10-12,4%, 8,4 % ou 5% des cas (Oxman et al.,2005).* » et *« La NPH est définie en fonction de la durée de la douleur, qui subsiste au moins 30 jours après l'éruption cutanée provoquée par l'herpès zoster. La névralgie post-herpétique peut provoquer une douleur d'une intensité variable pendant plusieurs semaines à plusieurs années. La moitié des patients éprouvent une douleur invalidante pratiquement tous les jours, qui peut durer plusieurs minutes ou être constante. La NPH peut profondément affecter le bien-être physique et psycho-social (Katz et al., 2004).* ».
- La Fiche de transparence « Zona » fait référence à une étude britannique et à une étude islandaise pour la fréquence et la sévérité des NPH.
  - L'étude britannique a relevé un taux d'incidence de NPH de 0,5 pour 1 000 années-personnes, plus de 90% de ces cas intervenant chez des personnes âgées de plus de 50 ans. Après 1 mois, 20% des personnes âgées de 60 à 65 ans souffraient encore de douleurs, contre 34% chez les personnes âgées de > 80 ans.
  - Dans l'étude islandaise (100 000 personnes, suivi de 7 ans, 421 cas de zona), les patients âgés de moins de 60 ans étaient 98% à ne plus ressentir de douleur et 1,8% à ressentir encore une légère douleur après 3 mois. Après 12 mois, ces pourcentages étaient respectivement de 99% et 0,7%. Parmi les patients âgés de plus de 60 ans, 80% ne ressentaient plus de douleur après 3 mois, tandis que 13 % ressentaient encore une légère douleur, 2% une douleur modérée et 1,7% une douleur sévère. Après 12 mois, 91% ne ressentaient plus de douleur, tandis que 8% ressentaient une légère douleur, 2% une douleur modérée et 0% une douleur sévère.

- **La durée de l'effet protecteur n'est pas encore connue avec précision, et encore moins celle de l'effet contre les NPH et chez les personnes immunodéprimées. Chez les personnes immunocompétentes âgées de plus de 60 ans, le risque est, en cas de vaccination administrée à un (trop) jeune âge, que l'effet protecteur ait disparu au moment où il est le plus nécessaire.** Chez les personnes immunocompétentes, la protection contre l'herpès zoster et contre les NPH reste élevée pendant au moins 4 ans après la vaccination avec le vaccin recombinant. Un suivi d'environ la moitié des patients des études ZOE (vaccinés en moyenne à l'âge de 67 ans) montre encore, 7 ans après la vaccination, une protection élevée contre l'herpès zoster (> 84%), mais, étonnamment, la protection contre les NPH n'a pas été évaluée au cours du suivi.[5] Les données montrent que la réponse immunitaire persiste jusqu'à au moins 10 ans après la vaccination.[6] Dans les études chez les personnes immunodéprimées, la durée du suivi se limite à 2 ans.[2]
- **Les patients immunodéprimés et les patients programmés pour un traitement immunosuppresseur constituent un important groupe cible pour la vaccination. L'expérience dans ces populations reste cependant limitée, et on ne dispose que de très peu de données solides sur le bénéfice concret en termes de prévention des formes graves de zona et de NPH.** Comme pour tout vaccin non vivant, l'efficacité peut être réduite chez les patients immunodéprimés. Chez les adultes ayant reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques ou qui sont atteints d'hémopathie maligne, des données de bonne qualité indiquent que la vaccination réduit le risque de zona (protection de 70%). Chez les patients avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques, on observe également une réduction du risque de NPH.[1,2] Le vaccin recombinant peut être utilisé sans danger chez les patients immunodéprimés.
- **Le profil de sécurité est favorable, moyennant toutefois des cas très fréquents de réactions locales et**

de fièvre. Une étude observationnelle américaine émet un signal de risque de syndrome de Guillain-Barré (SGB) avec le vaccin recombinant contre le zona, évoquant une estimation de 3 cas supplémentaires de SGB par million de doses dans la catégorie d'âge des 65 ans et plus.[7]

- **Le coût d'une primovaccination avec le vaccin recombinant contre le zona est élevé (environ 340 euros) et le KCE[2] estime que la stratégie de vaccination telle que proposée par le CSS n'est pas « coût-efficace » à l'heure actuelle (trop coûteuse par rapport aux bénéfices attendus pour la santé).**

Sources spécifiques

1 Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Avis. Vaccination contre l'herpès zoster. Septembre 2022CSS n° 9684.

2 Roberfroid D., Zeevaert R. et al. Évaluation du vaccin Shingrix contre le Zona. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles. Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2022. KCE Reports 360B. DOI : 10.57598/R360BS.

3 Cunningham A.L. et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med 2016;375:1019-32 (doi: 10.1056/NEJMoa1603800)

4 Kerst J.F.A. en Stolk L.M.L. Gordelroosvaccin voor ouderen? Geneesmiddelenbulletin 2020;54:97-101 (doi: 10.35351/gebu.nl.2020.9.16)

5 Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase III Clinical Trials (ZOE-50 and ZOE-70) (79). Clin Infect Dis. 2022;74:1459-67 (doi: 10.1093/cid/ciab629)

6 Hastie A., Catteau G. et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. J. Infect. Dis. 2021;224:2025-34 (https://academic.oup.com/jid/article/224/12/2025/5851921)

7 Goud R., Bradley L, Duffy J et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med.* 2021;181:1623-30 (doi:10.1001/jamainternmed.2021.6227)

Bon à savoir

COVID-19 : un troisième vaccin bivalent (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®) a été autorisé et sera utilisé lors de la campagne automnale de deuxième rappel

Un nouveau vaccin adapté contre la COVID-19 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®) a été approuvé le 12 septembre par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Ce vaccin adapté est « bivalent» : il contient du tozinaméran (ARNm codant pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2 original), et du famtozinaméran (ARNm codant pour la protéine Spike des variants Omicron BA.4-5). Il a pour indication l'immunisation contre la COVID-19 comme dose booster (après une primovaccination COVID-19) à partir de l'âge de 12 ans, avec un intervalle de minimum 3 mois après la dernière dose (synthèse du RCP).
Le 1er septembre, deux vaccins bivalents (ciblant la souche originale du coronavirus + le sous-variant Omicron BA.1) avaient déjà été autorisés : Comirnaty Original/Omicron BA.1® et Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1® [voir Folia d'octobre 2022].
Les trois vaccins bivalents seront utilisés lors de la campagne de vaccination automnale pour le deuxième rappel contre la COVID-19.

L'autorisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® a été accordée sur base des données d'immunogénicité et de sécurité obtenues avec le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1®. Les vaccins bivalents ciblant la souche originale + Omicron BA.1 apportent une réponse immunitaire contre les sous-variants Omicron BA.4 et Omicron BA.5, bien que plus faible que contre le BA.1, dont l'implication clinique n'est pas connue. On ne sait pas si ce nouveau vaccin adapté Omicron BA.4-5 apportera une meilleure protection clinique contre ces variants. Selon le dernier bulletin hebdomadaire Sciensano (rapport du 07/10/22), le variant Omicron BA.5 représente 89,5% des échantillons et le variant BA.4 6% (mesures effectuées entre le 19/9/22 et le 02/10/22).

L'utilisation à grande échelle des vaccins bivalents comme dose booster impose un suivi de l'efficacité clinique (sur la morbi-mortalité causée par les variants actuellement en circulation) et de la sécurité (en particulier les myocardites et péricardites) : voir Folia octobre 2022 pour quelques infos pratiques sur la campagne automnale pour le deuxième rappel contre la COVID-19.

Bon à savoir

A partir du mois prochain, les Folia font peau neuve

À l'ère du numérique, l'information est traitée et consommée de plus en plus rapidement. Au CBIP aussi, nous souhaitons passer à la vitesse supérieure. Pour vous faire parvenir encore plus rapidement nos informations, les Folia mensuels et nos différentes newsletters sont remplacés par un Folia hebdomadaire. À partir du mois prochain, les articles Folia n'arriveront donc plus dans votre boîte mails tous les mois, mais toutes les semaines.

Qu'est-ce qui change exactement ?

- Nous conservons le même nombre d'articles, mais vous fournissons **chaque vendredi** un résumé court et pratique des nouveaux articles publiés sur notre site web. Ne vous inquiétez pas, cela ne signifie pas que nous allons vous submerger d'informations supplémentaires. Au contraire, notre Folia hebdomadaire sera plus court et plus concret.
- Recevez-vous également nos lettres d'information *Auditorium* et *Actu CBIP*? Vous avez alors dû remarquer que vous recevez plusieurs fois la même information. C'est pourquoi nous incluons désormais les informations de ces bulletins dans le Folia, de sorte que toutes nos informations soient **regroupées en un seul lieu**.

Vous êtes habitué à nos Folia mensuels et ne voulez pas encore dire adieu à ce format ? Aucun souci: à la fin de chaque mois, nous prévoyons une compilation de tous les articles du mois écoulé. Nous conserverons également un aperçu mensuel sur notre site web.

A partir du mois prochain, vous nous retrouverez donc chaque semaine dans votre boîte mail. Nous espérons que cela nous permettra de vous informer encore mieux et surtout plus rapidement ! Vous ne recevez pas encore les Folia par e-mail ? Abonnez-vous ici.

Informations récentes octobre et novembre 2022 : nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

Nouveautés en première ligne (octobre 2022)
- paracétamol + ibuprofène
- rimégépant
- vaccin COVID-19 à ARNm adapté contre Omicron BA.4-5

Nouveautés en médecine spécialisée (octobre 2022)
- andexanet alfa

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)(octobre 2022)
- mestérolone
- pholcodine
- temsirolimus
- *Vitex agnus-castus*

Autres modifications (octobre 2022)
- 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).
🔻 : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois d'octobre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 30 septembre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de novembre.

Nouveautés en première ligne (octobre 2022)

paracétamol + ibuprofène (Nuralgan®)

Une association fixe de paracétamol 500 mg + ibuprofène 200 mg (Nuralgan®, chapitre 8.2.5.) est maintenant disponible avec pour indication (synthèse du RCP) le **traitement** symptomatique **à court terme de la douleur légère à modérée** chez les adultes.
Commentaire du CBIP:
La **plus-value minime** de l'association fixe comparée à une monothérapie doit être mise en balance avec **l'augmentation du risque de toxicité**, particulièrement chez les personnes âgées et/ou à risque (voir ci -dessous), et une **flexibilité posologique restreinte**. Il s'agit aussi d'être vigilant au risque de surdosage (avec augmentation des effets indésirables et intoxication) lors de l'administration d'une association, surtout lorsque le patient n'est pas conscient de sa composition (ibuprofène mais **aussi paracétamol**) et l'associe à des doses supplémentaires de l'un de ses composants.

Efficacité
Les données rapportées ci-dessous proviennent des études mentionnées dans le RCP.

- Douleur aigüe dentaire post opératoire (n=735)
  - Une dose unique de 1 comprimé de l'association est plus efficace que le placebo, le paracétamol (500 mg ou 1000 mg) ou l'ibuprofène (200 mg).
  - Une dose unique de 2 comprimés est plus efficace que le placebo, le paracétamol (1000 mg) ou l'ibuprofène (400 mg).
  - Un comprimé de la combinaison ne diffère pas significativement de 2 comprimés de la combinaison.
  - Les données rapportées ne permettent pas d'évaluer la relevance clinique de ces différences.

- Douleurs chroniques au genou (n=892) : Le traitement des douleurs chroniques n'est **pas repris dans l'indication** de cette association. Celle-ci n'est pas prévue pour un traitement au-delà de 3 jours (selon le RCP).
  - Après 10 jours de traitement, avec un régime de 3 prises/jour, deux comprimés (mais pas 1) de l'association sont plus efficaces que le paracétamol (1000 mg) (-5,3 selon l'indice de WOMAC allant de 0 à 100 mm).
  - Il n'y a pas de différence significative avec 1 ou 2 comprimés de l'association comparé à l'ibuprofène (400 mg).
  - Après 13 semaines, avec un régime de 3 prises/jour, une différence statistiquement significative a été rapportée avec l'association (1 ou 2 comprimés par prise) en terme de satisfaction des patients par rapport au paracétamol (1000 mg) (-0,28 et -0,43 respectivement selon une échelle Likert de 5 points).
  - Bien que statistiquement significatives, ces différences sont petites en termes absolus et leur pertinence clinique n'est pas claire.

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions d'emploi sont similaires à celles du paracétamol (voir chapitre 8.2.1.) et des AINS (voir chapitre 9.1.) individuellement.
- Comme pour tous les médicaments contenant des AINS, cette association ne doit pas être utilisée plus de quelques jours. Elle n'est donc pas indiquée pour la prise en charge de la douleur chronique (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).
- L'ibuprofène, comme tous les AINS, doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables plus fréquents et plus graves.
- La dose de paracétamol doit être réduite (500 mg/6h) en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, et chez les patients avec insuffisance hépatique. L'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux, cardiaques ou hépatiques, ceux traités par des diurétiques ou des IECA et chez les personnes âgées. La dose doit être la plus faible possible et la fonction rénale doit être surveillée chez ces patients.[1]

Posologie: 1 à 2 comprimés par prise ; maximum 6 comprimés p.j., ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 jours

Coût : 8,45€ pour 18 comprimés, non remboursé au 1er octobre 2022

rimégépant (Vydura®▼)

Le rimégépant (Vydura®, chapitre 10.9.1.) administré sous forme de lyophilisat oral (sur ou sous la langue), appartient à la classe des antagonistes du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Comme les anticorps monoclonaux dans la migraine (voir chapitre 10.9.2.2.), ils peuvent être considérés comme des inhibiteurs du CGRP. Il a pour indication le **traitement des crises de migraine** avec ou sans aura chez les adultes et la **prophylaxie de la migraine épisodique** chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois (selon RCP).
Commentaire du CBIP:
A la différence des anticorps monoclonaux utilisés dans la migraine, qui sont indiqués exclusivement en prophylaxie, le rimégépant possède une indication à la fois en prophylaxie mais aussi dans le traitement de la crise de migraine. En ce qui concerne le traitement aigu de la crise de migraine, une plus-value serait une activité prouvée en cas de de réponse insuffisante ou de contre-indication aux triptans. Cependant, il n'y a **pas de données d'efficacité spécifiquement chez des patients répondant insuffisamment aux triptans** et les **preuves sont insuffisantes chez les patients présentant une contre-indication aux triptans**. Le manque de données permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une utilisation en aigu chez des patients sous régime prophylactique, ainsi que l'absence de données comparatives avec d'autres médicaments antimigraineux sont à déplorer. En ce qui concerne la prophylaxie, l'indication se limite à la

migraine épisodique, et **l'efficacité préventive sur le long terme n'est pas encore complètement établie**. Le produit est **très cher** et **non remboursé** (situation au 1/10/2022).

De plus amples informations suivront prochainement dans une de nos publications Folia. Dans la rubrique « plus d'infos » ci-dessous, nous rapportons quelques données d'efficacité provenant de l'EPAR (*European Public Assessment Report*) de l'Agence Européenne des Médicaments.

Efficacité

- Traitement aigu :
  - Trois RCT réalisées chez environ 3500 patients ayant entre 2 et 8 crises de migraine d'intensité modérée à sévère par mois, ont montré que le rimégépant était plus efficace que le placebo pour soulager des maux de tête lors d'une une crise de migraine. En moyenne, dans les 3 RCT, 20 % des patients prenant une dose de rimégépant n'avaient plus de céphalée après deux heures, versus 12 % pour le placebo.
  - Le rimégépant a montré une efficacité modeste sur les symptômes associés à la migraine (i.e. photophobie, phonophobie, ou nausées) avec une disparition des symptômes 2 heures après la prise chez 36 % des patients en moyenne versus 27 % pour le placebo. L'amélioration du symptôme le plus gênant était suffisante pour considérer la réponse comme favorable.
  - Les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée, instable, récemment diagnostiquée ou sévère, de même que ceux avec un diagnostic de dépression majeure ou de troubles psychiatriques ont été exclus.
  - Il n'y a **pas eu d'évaluation** chez les patients présentant plus de **8 crises** de migraine par mois, ni chez les patients dont les crises de migraines sont **résistantes aux triptans ou chez qui les triptans sont contre-indiqués.**
  - Il n'y a pas non plus pour le moment de données versus comparateur actif.
  - L'efficacité du rimégépant, pour le traitement des crises de migraine aiguës, n'a **pas été démontrée** dans des conditions contrôlées par placebo **chez des patients sous régime prophylactique**.
- Prophylaxie :
  - Une RCT versus placebo, réalisée chez 747 patients, ayant entre 4 et 18 crises de migraine par mois, et ayant subi au moins 6 jours de migraine au cours des 28 jours précédant le traitement, a montré que le rimégépant, administré 1 jour sur 2 pendant **12 semaines**, était efficace pour réduire le nombre de jours de migraine. Les patients ont eu en moyenne - 4,3 versus - 3,5 jours de migraine au cours des semaines 9 à 12 par rapport à la période d'observation de 28 jours.
  - Bien que statistiquement significatif, le bénéfice clinique de cette différence est modeste puisque la différence entre le rimégépant et le placebo a été de **- 0,8 jours de migraine**, ce qui correspond à moins de 10 % du nombre de jours de migraine subis durant les 28 jours de période d'observation (10,2 jours de crises de migraine en moyenne).
  - Les critères de sélection ont permis l'inclusion de patients souffrant de migraine épisodique et de migraines chronique. Toutefois, le sous-groupe de patients souffrant de migraine chronique était trop petit et ne permettait pas de conclure quant à l'effet du traitement dans ce sous-groupe. L'indication selon RCP pour la prophylaxie se limite à la **migraine épisodique**.[2]

Innocuité

- Contrairement aux triptans, le rimégépant n'est pas contre-indiqué chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire et jusqu'à présent il n'y a pas d'effets secondaires cardiovasculaires rapportés. Cependant la plupart des patients ayant une contre-indication cardiovasculaire aux triptans ont été exclus des études d'efficacité aigüe.[3]
- Les effets indésirables fréquents sont les nausées.
- Des réactions d'hypersensibilité, y compris dyspnée et rash sévère peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 et survenir jusque plusieurs jours après l'administration. Des réactions graves d'hypersensibilité retardée ont été rapportées.

- Il n'y a pas suffisamment de données sur l'utilisation du rimégépant chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.
- Interactions : Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une autre dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp (voir Tableau Ic et Tableau Id dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières : Le rimégépant n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.[2]

Posologie

- crise aigüe : 1 dose si nécessaire, sur ou sous la langue, maximum 1x/jour.
- prophylaxie : 1 dose, sur ou sous la langue, tous les deux jours ; maximum 1 dose par jour en cas d'utilisation pour une crise en plus d'un régime prophylactique.

Coût 28,75€/comprimé non remboursé au 1er octobre 2022

vaccin COVID-19 à ARNm adaptés contre Omicron BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼)

Un nouveau **vaccin adapté contre la COVID-19** (**Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼**, chapitre 12.1.1.15.) a été approuvé le 12 septembre par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Pour plus d'informations, voir Bon à Savoir du 12 octobre 2022.

Nouveautés en médecine spécialisée (octobre 2022)

andexanet alfa (Ondexxya®▼)

L'andexanet alfa (Ondexxya®▼, chapitre 20.1.1.5., médicament à usage hospitalier, administration intraveineuse) est un **facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé** qui se lie aux inhibiteurs du facteur Xa, empêchant leur effet anticoagulant. Il a pour indication le **traitement des hémorragies** incontrôlées ou mettant en jeu le pronostic vital **des patients traités par inhibiteur direct du facteur Xa** (**apixaban ou rivaroxaban**, synthèse du RCP). Bien qu'il puisse théoriquement contrecarrer les effets d'autres inhibiteurs du facteur Xa tels que l'édoxaban, les héparines de bas poids moléculaire ou le fondaparinux, il n'a pas été approuvé comme antidote pour ces médicaments par manque de données.
L'andexanet alfa a été évalué cliniquement dans une **étude sans groupe contrôle**[4], ce qui **ne permet pas de confirmer son efficacité**, **ni de le positionner par rapport** aux soins usuels ou **à d'autres interventions**, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité (notamment par rapport à un risque thrombo-embolique).[5-8] Le traitement est **très coûteux** et **non remboursé** (situation au 1er octobre 2022).

Innocuité

- Contre-indications : allergie aux protéines de hamster
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents lors de l'étude clinique (1-10%) : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, pyrexie.
  - Chez des volontaires sains, les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions liées à la perfusion telles que bouffées vasomotrices, toux, dyspnée. Une augmentation des D-dimères et des fragments F1+2 de la prothrombine a aussi été constatée, sans survenue d'événements thrombotiques. L'éventuelle implication clinique n'est pas connue pour l'instant.
- Grossesse et allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).
- Interactions
  - L'andexanet alfa inhibe l'effet de l'héparine.
- Précautions particulières
  - Des événements thromboemboliques ont été rapportés dans les jours suivant l'administration d'andexanet alfa lors de l'étude clinique. Le traitement anticoagulant doit être repris dès que possible, et d'éventuels signes de thrombose doivent être surveillés.[5]

Coût : 13 568€ pour 4 flacons de 200 mg (un traitement complet nécessite de 5 à 9 flacons : 16 960€ à 30 528€), non remboursé au 1er octobre 2022

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)(octobre 2022)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle :

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

mestérolone (Proviron®)

La mestérolone (Proviron®) un androgène à administration orale utilisé dans l'hypogonadisme est en arrêt de commercialisation depuis octobre 2022.

pholcodine

Les médicaments à base de pholcodine sont suspendus depuis le 1er octobre 2022. La pholcodine fait l'objet d'une procédure d'évaluation par l'EMA en raison d'inquiétudes concernant un risque d'allergie croisée avec les agents bloquants neuro-musculaires (voir Folia août 2022). Par précaution, l'AFMPS a demandé la suspension de la délivrance des spécialités à base de pholcodine (Pholco-Méréprine Mono®), mais aussi des préparations magistrales et officinales (voir communiqué AFMPS, 30/09/22). En cas de toux non productive, l'efficacité des antitussifs est peu étayée, et est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans. Ils exposent à un risque de mésusage et d'abus (voir 4.2.1. Antitussifs).

temsirolimus (Torisel®)

Le temsirolimus (Torisel®), un inhibiteur de protéines kinases utilisé dans certains carcinomes rénaux avancés et dans certains lymphomes des cellules du manteau n'est plus disponible sur le marché belge depuis octobre 2022.

vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®)

L'extrait sec de *Vitex agnus-castus* (Donnafyta Premens ®) proposé sans beaucoup d'arguments dans le traitement du syndrome prémenstruel n'est plus disponible depuis le 1er septembre 2022.

Autres modifications (octobre 2022)

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le durvalumab (Imfinzi®▼), l'odévixibat (Bylvay®, non encore commercialisé) et le darolutamide (Nubeqa®) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*). Le programme médical d'urgence pour l'association eléxacaftor + tezacaftor + ivacaftor (Kaftrio®▼) a été amendé.
- L'enfortumab vedotin (Padcev®), l'avacopan, le durvalumab (Imfinzi®) et le tremelimumab (Durvalumab® 50 mg/ml et Tremelimumab® 20 mg/ml), non encore commercialisés (sauf Imfinzi®), ont été approuvés dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : durvalumab, odévixibat, darolutamide, eléxacaftor + tezacaftor + ivacaftor, enfortumab vedotin, avacopan, durvalumab et tremelimumab.

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Sources spécifiques

1 Nuralgan®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 EMA EPAR-Assessment Report Vydura® :https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen. Geneesmiddelen Bulletin 2022. 8 (56) : 65-68 doi: 10.35351/gebu.nl.2022.8.15

4 Connolly SJ. et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. NEngJMed 2019; 380:1326-1335. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814051

5 Ondexxya®- Résumé des Caractéristiques du Produit

6 Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban and rivaroxaban. Technology appraisal guidance, NICE 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta697

7 Rev Presc avril 2020. 40(438): 250-253.

8 Med Lett Drugs Ther. 2018 Jun 18;60(1549):99-101

Nouveautés en première ligne (novembre 2022)

- ivermectine par voie orale
- vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans

Nouveautés en médecine spécialisée (novembre 2022)

- cénobamate

- odévixibat
- somatrogon

Nouveautés en oncologie (novembre 2022)

- zanubrutinib

Nouvelles formes

- béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an) (novembre 2022)

- chlorhexidine + rétinol
- ertugliflozine
- flumétasone
- fosamprénavir
- salbutamol oral

Autres modifications (novembre 2022)

- 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).
🔻 : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Le Répertoire sera mis à jour pour les nouveaux médicaments à la date du 20 novembre.
Les infos récentes de ce mois de novembre 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 17 octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia de décembre.

Nouveautés en première ligne

ivermectine par voie orale (Ivermectin Substipharm®)

L'ivermectine est maintenant disponible pour administration **par voie orale** (Ivermectin Substipharm®, chapitre 11.3.1.) avec pour indication le **traitement de la gale** et de certaines parasitoses tropicales (microfilarémie, strongyloïdose) (synthèse du RCP). Elle n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 kg.
L'ivermectine était déjà disponible en crème pour le traitement de la rosacée, et utilisée off-label pour le traitement de la gale. La forme orale est commercialisée depuis longtemps dans d'autres pays.
Commentaire du CBIP:
Selon la BAPCOC (voir 11.5.3.8.), la perméthrine en crème est le premier choix de traitement dans la gale. **L'ivermectine en crème ou par voie orale** constituent des **alternatives**, de même que le benzoate de benzyle. L'arrivée d'une **forme orale** d'ivermectine peut constituer une alternative **plus pratique** à la crème, mais l'un comme l'autre traitement sont **coûteux et non remboursés**. Pour plus d'informations sur les traitements locaux de la gale, voir 15.1.6.

Efficacité et recommandations

- Les études concernant l'ivermectine orale dans la gale sont anciennes et portent sur de petits nombres de patients. Elles concluent à une efficacité de l'ivermectine orale versus placebo. Les résultats par rapport aux traitements locaux sont contradictoires.[1]
- La guérison est considérée comme complète 4 semaines après le traitement, mais le prurit peut persister plus longtemps.[2]
- Les différentes sources et guides de bonne pratique[1,3-7] consultés positionnent l'ivermectine orale en alternative au traitement par la perméthrine locale, en particulier pour améliorer l'observance au traitement ou lorsqu'il est nécessaire de traiter un grand nombre de personnes (collectivités).

Innocuité

- Effets indésirables
  - Chez les patients atteints de gale, le prurit peut être temporairement exacerbé.
  - Fréquence inconnue : hyperéosinophilie transitoire, atteinte hépatique, hématurie ; plus rarement nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.
  - Les patients traités avec l'ivermectine orale pour d'autres maladies parasitaires que la gale peuvent présenter des effets indésirables plus sévères, surtout en cas d'infestation massive ou par plusieurs parasites (voir RCP).[2]
- Grossesse et allaitement
  - La grossesse : des données limitées n'ont pas montré de risque tératogène. Une prise unique quel que soit le terme de la grossesse est possible, mais la préférence est à donner à un traitement local par perméthrine.
  - L'allaitement : le passage dans le lait maternel étant très faible, l'utilisation pendant l'allaitement est possible en cas de nécessité.[2,8-10]

Posologie pour la gale

- Dose unique de 200 µg par kg (adultes 51–65 kg : 12 mg ; 66–79 kg : 15 mg et ≥ 80 kg : 18 mg).
- Ecraser les comprimés pour les enfants de moins de 6 ans.
- Eviter la prise d'aliments dans les 2h avant ou après l'administration.
- Selon le RCP, une seconde dose dans les deux semaines suivant la dose initiale n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif à ce moment.
- En cas d'infection sévère, on peut administrer une seconde dose après 7 à 14 jours[2,6]

Coût : 28€ pour 4 comprimés de 3 mg, non remboursé au 1er novembre 2022

vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans (Comirnaty 3 µg /dose®▼)

Un vaccin COVID-19 contre la souche originale du virus SARS-CoV-2 est commercialisé à dose réduite (**Comirnaty® 3 µg /dose ▼**, chapitre 12.1.1.15.) avec pour indication la **prévention de la COVID-19 chez les enfants de 6 mois à 4 ans** (synthèse du RCP).
Selon l'avis de l'EMA du 19 octobre 2022, les données d'études montrent une **réponse immunitaire et un profil d'innocuité similaires** entre 3 doses du dosage de 3 µg par dose chez des enfants de 6 mois à 4 ans et 2 doses du dosage plus élevé (30 µg /dose) chez des adolescents et jeunes adultes.[11,12] L'efficacité sur la prévention de formes sévères de COVID-19 n'a pas été évaluée dans des études cliniques.
Le rapport de l'EMA mentionne également l'arrivée prochaine d'un dosage réduit du vaccin Spikevax® pour la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans. Ce vaccin n'est pas encore disponible sur le marché belge (situation au 28/10/22).
En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé devrait prochainement rendre un avis sur la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans, au sujet duquel nous communiquerons dans un de nos Folias.

Posologie : primovaccination : 2 injections à 3 semaines d'intervalle, suivies d'une 3ème dose au moins 8 semaines après la 2ème.

Nouveautés en médecine spécialisée

cénobamate (Ontozry®▼)

Le cénobamate (Ontozry®▼ chapitre 10.7.2.8., administration orale) a pour indication le

traitement en association de l'épilepsie focale avec ou sans généralisation de l'**adulte** n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs (synthèse du RCP).
Selon des données à court terme, l'association du cénobamate avec le traitement habituel semble **efficace pour diminuer la fréquence des crises** d'épilepsie chez des patients auparavant insuffisamment contrôlés avec d'autres traitements. Il n'a **pas été comparé à d'autres médicaments ni étudié au-delà de 12 semaines de traitement**. Il semble présenter un profil d'innocuité similaire à celui des autres antiépileptiques. Il est entièrement remboursé mais plus **coûteux** que la plupart des autres traitements disponibles.[13,15]

Le cénobamate agit au niveau des canaux sodiques et du canal GABA, mais son mode d'action anticonvulsif précis est inconnu.

Efficacité
Dans deux études cliniques à court terme (6 et 12 semaines) chez 650 patients insuffisamment contrôlés (8 crises sur une période de 28 jours) sous 1 à 3 antiépileptiques, l'ajout de cénobamate a permis de réduire de moitié la fréquence des crises de (contre une réduction de 20% avec le placebo). Plus de patients ont également pu obtenir une disparition complète des crises (10 à 20% patients supplémentaires par rapport au placebo).[13,14]

Innocuité
Contre-indications
- Syndrome du QT court congénital

Effets indésirables
- Très fréquents (≥10%) : somnolence, troubles de la coordination et de la marche, céphalée.
- Fréquents (1-10%) : confusion, irritabilité, dysarthrie, nystagmus, aphasie, trouble de la mémoire, diplopie, vision trouble, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, augmentation des enzymes hépatiques.
- DRESS syndrome (fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie, éosinophilie, atteinte hépatique) en cas de doses initiales élevées ou d'augmentation trop rapide des doses.

Grossesse et allaitement
- Etant donné le risque tératogène connu avec les antiépileptiques, les femmes en âge de procréer traitées par cénobamate doivent utiliser une contraception non hormonale pendant la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt.
- L'allaitement est déconseillé.

Interactions
- L'administration concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) augmente le risque d'effets indésirables neurologiques.
- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières
- Afin de limiter le risque connu de comportement suicidaire avec les antiépileptiques, il est conseillé d'être attentif à la survenue d'idées suicidaires.
- En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose quotidienne de cénobamate ne peut pas dépasser 200 mg.[13]

Posologie : 12,5 mg par jour à augmenter progressivement jusqu'à 200 mg par jour en une seule prise (maximum 400 mg)

Coût : 111,38€ pour 28 comprimés, remboursé en a !

odévixibat (Bylvay®▼)

L'**odévixibat** (Bylvay®▼ chapitre 20.3., médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur réversible du transporteur iléal des acides biliaires qui réduit la concentration sérique des acides biliaires. Il a pour indication le **traitement de la cholestase intrahépatique familiale progressive** à partir de l'âge de 6 mois (synthèse du RCP).
Des **données limitées** indiquent que l'odévixibat est plus **efficace** que le placebo **pour diminuer le prurit et le taux d'acides biliaires**. Il n'a pas été comparé aux autres traitements (e.a. acide ursodéoxycholique, colestyramine). Son efficacité à plus long terme sur l'évolution de la maladie n'est pas connue. Il expose principalement à des effets indésirables gastro-intestinaux, et moins fréquemment à des anomalies hépatiques et des carences en vitamines liposolubles.[16,17]

Innocuité

- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (1-10%) : troubles gastro-intestinaux (rarement diarrhées avec déshydratation), hépatomégalie.
- Grossesse et allaitement : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).
- Interactions
  - Une interaction (résorption modifiée) avec les médicaments lipophiles (y compris les contraceptifs hormonaux) n'est pas exclue.
  - L'odévixibat est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières
  - La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement, et pendant la durée du traitement en cas d'anomalie préexistante ou d'insuffisance hépatique sévère.
  - Les taux de vitamines liposolubles et l'INR doivent être mesurés avant l'instauration du traitement.
  - Les affections, médicaments ou interventions chirurgicales qui altèrent la motilité gastro-intestinale ou la circulation entéro-hépatique des acides biliaires sont susceptibles de diminuer l'efficacité de l'odévixibat.[17]

Coût : de 3925 à 23 552€ suivant le dosage, remboursé en a !

somatrogon (Ngenla®▼)

Le somatrogon (**Ngenla®▼**, chapitre 5.5.3, médicament orphelin, administration sous-cutanée hebdomadaire) est un **analogue de la somatropine à longue durée d'action** qui a pour indication le **traitement des troubles de la croissance** chez l'enfant et l'adolescent à partir de l'âge de 3 ans présentant une insuffisance en hormone de croissance (synthèse du RCP).
Selon une étude de non-infériorité, le somatrogon n'est pas moins efficace que la somatropine. Son profil d'innocuité est similaire, bien que les réactions et la douleur au site d'injections soient plus fréquentes. L'administration hebdomadaire, au lieu de quotidienne pour la somatropine, peut être un avantage.[18,19]

Posologie : une injection sous-cutanée par semaine, en fonction du poids.

Coût : entre 188 et 455€ pour un stylo pré-rempli, suivant le dosage, remboursé en a !

Nouveautés en oncologie

zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Le zanubrutinib (**Brukinsa®▼**, chapitre 13.2.2.4., délivrance hospitalière) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui a pour indication le **traitement de la macroglobulinémie de Waldenström** chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur ou inéligible à une chimio-immunothérapie (synthèse du RCP).
Il expose principalement et très fréquemment à des effets indésirables liés à la neutropénie et la thrombopénie, y compris des infections et hémorragies fatales.

Innocuité
Le profil d'innocuité est globalement celui des inhibiteurs de protéines kinases.

Effets indésirables
Les effets indésirables les plus fréquents (≥20%) sont surtout ceux liés à la thrombo-neutropénie : infections respiratoires, hématomes et hémorragies ; rash, douleurs musculo-squelettiques, troubles gastro-intestinaux.
Grossesse et allaitement
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une double contraception (hormonale et mécanique) jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.
Interactions
- Augmentation du risque hémorragique en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulant ou d'antiplaquettaire.
- Le zanubrutinib est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières
Les événements suivants ont été décrits sous zanubrutinib et nécessitent une attention particulière : infections et événements hémorragiques graves et fatals, tumeurs malignes (surtout carcinomes cutanés), fibrillation et flutter auriculaire.[20,22]

Posologie : 320 mg (4 gélules de 80 mg) par jour en une ou deux prises.

Coût : 6085€ pour un mois de traitement (120 gélules), remboursé en a !

Nouvelles formes

béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

L'association **béclométhasone + formotérol + glycopyrronium** (Trimbow®, chapitre 4.1.6) existe maintenant à un **dosage plus élevé pour le corticostéroïde inhalé** (CSI) : 172/5/9 µg en solution à inhaler. Elle existait déjà au dosage de 87/5/9 µg. Pour ce nouveau dosage, cette association a uniquement l'indication pour le **traitement de l'asthme de l'adulte** insuffisamment contrôlé sous corticostéroïde inhalé à dose élevée et β_2-mimétique à longue durée d'action. Ce dosage a été évalué dans l'étude TRIGGER, discutée dans le Folia de septembre 2020, qui n'a pas montré de différence statistiquement significative sur le risque d'exacerbation par rapport à une association béclométhasone 200 µg + formotérol. Quelle que soit la gravité de l'asthme, la majorité du bénéfice thérapeutique est obtenu avec des doses faibles de CSI.[23]

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)
Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle

:
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

chlorhexidine + rétinol (Neo-Cutigenol®)

L'association chlorhexidine + rétinol à usage cutané (Neo-Cutigenol®, chapitre 15.10) n'est plus commercialisée. Elle était utilisée pour protéger la peau contre les irritations. D'autres spécialités avec des composés différents sont disponibles (voir Préparations protectrices). La place de tels produits n'est pas claire.

ertugliflozine ▼ (Steglatro®, Segluromet®, Steglujan®)

Les spécialités à base d'ertugliflozine ne sont plus commercialisées. Il s'agit du Steglatro® (chapitre 5.1.8), de l'association ertugliflozine + sitagliptine et de l'association ertugliflozine + metformine (respectivement Steglujan® et Segluromet®, chapitre 5.1.10). D'autres gliflozines sont disponibles, en monothérapie ou associées à la metformine.

flumétasone (Locacortène®)

La flumétasone (Locacortène®, chapitre 15.2.3) n'est plus commercialisée. D'autres corticostéroïdes moyennement puissants à application cutanée sont disponibles.

fosamprénavir (Telzir®)

Le fosamprénavir (Telzir®, chapitre 11.4.3.2) n'est plus commercialisé. D'autres inhibiteurs de protéases virales sont disponibles pour le traitement des patients porteurs du VIH.

salbutamol oral (Ventolin® comprimés)

Le salbutamol à administration orale (Ventolin® comprimés, chapitre 4.1.1.1) n'est plus commercialisé. Son utilisation était devenue obsolète suite à la commercialisation des formes à inhaler, permettant d'obtenir des résultats rapides à des doses moindres et avec beaucoup moins d'effets indésirables.

Autres modifications

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le dupilumab (Dupixent®▼) et le pitolisant (Ozawade®) et difelifekalin (Kapruvia®), non encore commercialisés, 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 : pitolisant, dupilumab, difelifekalin.

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical

Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Sources générales (consultées la dernière fois le 24 octobre 2022)

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique).
- CRAT. https://www.lecrat.fr/

Sources spécifiques

1 Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin. Evidence summary NICE March 2014**www.nice.org.uk/guidance/esuom29**
2 Ivermectin Substipharm®-Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Ivermectin (Stromectol®) for typical and crusted scabies. Austr Presc 2014.https://www.nps.org.au/radar/articles/ivermectin-stromectol-for-typical-and-crusted-scabies
4 Traitement de la gale. Perméthrine en crème à 5 % ou ivermectine orale. Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 213-214
5 Lapeere H, Mertens F, Meersschaut F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Scabiës. Huisarts Nu 2007;36:537-51.
6 NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. April 2020.https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212_Scabi%C3%ABs_april-2020.pdf
7 Ivermectine (Stromectol®), geregistreerd. Ge-Bu 2004. 10 (38) : 80.
8 Ivermectine : utile dans la gale et facile d'emploi.*Rev Prescrire* 2018 ; 38 (412) : 106-107
9 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
10 CRAT. https://www.lecrat.fr/
11 https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age
12 Comirnaty® 3 µg /dose-Résumé des Caractéristiques du Produit. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
13 Ontozry®-Résumé des Caractéristiques du Produit
14 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):134-6
15 Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. NICE Technology appraisal guidance, 15 December 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta753
16 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):28
17 Bylvay®-Résumé des Caractéristiques du Produit
18 Ngenla®-Résumé des Caractéristiques du Produit
19 Somatrogon for growth hormone deficiency. Aust Prescr 2022;45:181. DOI: 10.18773/austprescr.2022.06
20 Brukinsa®-Résumé des Caractéristiques du Produit
21 Zanubrutinib for mantle cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia. Aust Prescr 2022;45:34-5. DOI: 10.18773/austprescr.2021.066
22 Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. NICE Technology appraisal guidance October 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta833
23 Trimbow®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Informations récentes novembre 2022: nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- ivermectine par voie orale
- vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans

Nouveautés en médecine spécialisée
- cénobamate
- odévixibat
- somatrogon

Nouveautés en oncologie
- zanubrutinib

Nouvelles formes
- béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- chlorhexidine + rétinol
- ertugliflozine
- flumétasone
- fosamprénavir
- salbutamol oral

Autres modifications
- 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).
🔻 : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Le Répertoire sera mis à jour pour les nouveaux médicaments à la date du 20 novembre.
Les infos récentes de ce mois de novembre 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 17 octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia de décembre.

Nouveautés en première ligne

ivermectine par voie orale (Ivermectin Substipharm®)

L'ivermectine est maintenant disponible pour administration **par voie orale** (Ivermectin Substipharm®, chapitre 11.3.1.) avec pour indication le **traitement de la gale** et de certaines parasitoses tropicales (microfilarémie, strongyloïdose) (synthèse du RCP). Elle n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 kg.
L'ivermectine était déjà disponible en crème pour le traitement de la rosacée, et utilisée off-label pour le traitement de la gale. La forme orale est commercialisée depuis longtemps dans d'autres pays.
Commentaire du CBIP:
Selon la BAPCOC (voir 11.5.3.8.), la perméthrine en crème est le premier choix de traitement dans la gale. **L'ivermectine en crème ou par voie orale** constituent des **alternatives**, de même que le benzoate de benzyle. L'arrivée d'une **forme orale** d'ivermectine peut constituer une alternative **plus pratique** à la crème, mais l'un comme l'autre traitement sont **coûteux et non remboursés**. Pour plus d'informations sur les traitements locaux de la gale, voir 15.1.6.

Efficacité et recommandations

- Les études concernant l'ivermectine orale dans la gale sont anciennes et portent sur de petits

nombres de patients. Elles concluent à une efficacité de l'ivermectine orale versus placebo. Les résultats par rapport aux traitements locaux sont contradictoires.[1]
- La guérison est considérée comme complète 4 semaines après le traitement, mais le prurit peut persister plus longtemps.[2]
- Les différentes sources et guides de bonne pratique[1,3-7] consultés positionnent l'ivermectine orale en alternative au traitement par la perméthrine locale, en particulier pour améliorer l'observance au traitement ou lorsqu'il est nécessaire de traiter un grand nombre de personnes (collectivités).

Innocuité

- Effets indésirables
  - Chez les patients atteints de gale, le prurit peut être temporairement exacerbé.
  - Fréquence inconnue : hyperéosinophilie transitoire, atteinte hépatique, hématurie ; plus rarement nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.
  - Les patients traités avec l'ivermectine orale pour d'autres maladies parasitaires que la gale peuvent présenter des effets indésirables plus sévères, surtout en cas d'infestation massive ou par plusieurs parasites (voir RCP).[2]
- Grossesse et allaitement
  - La grossesse : des données limitées n'ont pas montré de risque tératogène. Une prise unique quel que soit le terme de la grossesse est possible, mais la préférence est à donner à un traitement local par perméthrine.
  - L'allaitement : le passage dans le lait maternel étant très faible, l'utilisation pendant l'allaitement est possible en cas de nécessité.[2,8-10]

Posologie pour la gale

- Dose unique de 200 µg par kg (adultes 51–65 kg : 12 mg ; 66–79 kg : 15 mg et ≥ 80 kg : 18 mg).
- Ecraser les comprimés pour les enfants de moins de 6 ans.
- Eviter la prise d'aliments dans les 2h avant ou après l'administration.
- Selon le RCP, une seconde dose dans les deux semaines suivant la dose initiale n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif à ce moment.
- En cas d'infection sévère, on peut administrer une seconde dose après 7 à 14 jours[2,6]

Coût : 28€ pour 4 comprimés de 3 mg, non remboursé au 1er novembre 2022

vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans (Comirnaty 3 µg /dose®▼)

Un vaccin COVID-19 contre la souche originale du virus SARS-CoV-2 est commercialisé à dose réduite (**Comirnaty® 3 µg /dose ▼**, chapitre 12.1.1.15.) avec pour indication la **prévention de la COVID-19 chez les enfants de 6 mois à 4 ans** (synthèse du RCP).
Selon l'avis de l'EMA du 19 octobre 2022, les données d'études montrent une **réponse immunitaire et un profil d'innocuité similaires** entre 3 doses du dosage de 3 µg par dose chez des enfants de 6 mois à 4 ans et 2 doses du dosage plus élevé (30 µg /dose) chez des adolescents et jeunes adultes.[11,12] L'efficacité sur la prévention de formes sévères de COVID-19 n'a pas été évaluée dans des études cliniques.
Le rapport de l'EMA mentionne également l'arrivée prochaine d'un dosage réduit du vaccin Spikevax® pour la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans. Ce vaccin n'est pas encore disponible sur le marché belge (situation au 28/10/22).
En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé devrait prochainement rendre un avis sur la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans, au sujet duquel nous communiquerons dans un de nos Folias.

Posologie : primovaccination : 2 injections à 3 semaines d'intervalle, suivies d'une 3ème dose au moins 8 semaines après la 2ème.

Nouveautés en médecine spécialisée

cénobamate (Ontozry®▼)

Le cénobamate (Ontozry®▼ chapitre 10.7.2.8., administration orale) a pour indication le **traitement en association de l'épilepsie focale** avec ou sans généralisation de l'**adulte** n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs (synthèse du RCP).
Selon des données à court terme, l'association du cénobamate avec le traitement habituel semble **efficace pour diminuer la fréquence des crises** d'épilepsie chez des patients auparavant insuffisamment contrôlés avec d'autres traitements. Il n'a **pas été comparé à d'autres médicaments ni étudié au-delà de 12 semaines de traitement**. Il semble présenter un profil d'innocuité similaire à celui des autres antiépileptiques. Il est entièrement remboursé mais plus **coûteux** que la plupart des autres traitements disponibles.[13,15]

Le cénobamate agit au niveau des canaux sodiques et du canal GABA, mais son mode d'action anticonvulsif précis est inconnu.

Efficacité
Dans deux études cliniques à court terme (6 et 12 semaines) chez 650 patients insuffisamment contrôlés (8 crises sur une période de 28 jours) sous 1 à 3 antiépileptiques, l'ajout de cénobamate a permis de réduire de moitié la fréquence des crises de (contre une réduction de 20% avec le placebo). Plus de patients ont également pu obtenir une disparition complète des crises (10 à 20% patients supplémentaires par rapport au placebo).[13,14]

Innocuité
Contre-indications
- Syndrome du QT court congénital

Effets indésirables
- Très fréquents (≥10%) : somnolence, troubles de la coordination et de la marche, céphalée.
- Fréquents (1-10%) : confusion, irritabilité, dysarthrie, nystagmus, aphasie, trouble de la mémoire, diplopie, vision trouble, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, augmentation des enzymes hépatiques.
- DRESS syndrome (fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie, éosinophilie, atteinte hépatique) en cas de doses initiales élevées ou d'augmentation trop rapide des doses.

Grossesse et allaitement
- Etant donné le risque tératogène connu avec les antiépileptiques, les femmes en âge de procréer traitées par cénobamate doivent utiliser une contraception non hormonale pendant la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt.
- L'allaitement est déconseillé.

Interactions
- L'administration concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) augmente le risque d'effets indésirables neurologiques.
- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières
- Afin de limiter le risque connu de comportement suicidaire avec les antiépileptiques, il est conseillé d'être attentif à la survenue d'idées suicidaires.
- En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose quotidienne de cénobamate ne peut pas dépasser 200 mg.[13]

Posologie : 12,5 mg par jour à augmenter progressivement jusqu'à 200 mg par jour en une seule prise (maximum 400 mg)

Coût : 111,38€ pour 28 comprimés, remboursé en a !

odévixibat (Bylvay®▼)

L'**odévixibat** (Bylvay®▼ chapitre 20.3., médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur réversible du transporteur iléal des acides biliaires qui réduit la concentration sérique des acides biliaires. Il a pour indication le **traitement de la cholestase intrahépatique familiale progressive** à partir de l'âge de 6 mois (synthèse du RCP).
Des **données limitées** indiquent que l'odévixibat est plus **efficace** que le placebo **pour diminuer le prurit et le taux d'acides biliaires**. Il n'a pas été comparé aux autres traitements (e.a. acide ursodéoxycholique, colestyramine). Son efficacité à plus long terme sur l'évolution de la maladie

n'est pas connue. Il expose principalement à des effets indésirables gastro-intestinaux, et moins fréquemment à des anomalies hépatiques et des carences en vitamines liposolubles.[16,17]

Innocuité

- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (1-10%) : troubles gastro-intestinaux (rarement diarrhées avec déshydratation), hépatomégalie.
- Grossesse et allaitement : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).
- Interactions
  - Une interaction (résorption modifiée) avec les médicaments lipophiles (y compris les contraceptifs hormonaux) n'est pas exclue.
  - L'odévixibat est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières
  - La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement, et pendant la durée du traitement en cas d'anomalie préexistante ou d'insuffisance hépatique sévère.
  - Les taux de vitamines liposolubles et l'INR doivent être mesurés avant l'instauration du traitement.
  - Les affections, médicaments ou interventions chirurgicales qui altèrent la motilité gastro-intestinale ou la circulation entéro-hépatique des acides biliaires sont susceptibles de diminuer l'efficacité de l'odévixibat.[17]

Coût : de 3925 à 23 552€ suivant le dosage, remboursé en a !

somatrogon (Ngenla®▼)

Le somatrogon (**Ngenla®▼**, chapitre 5.5.3, médicament orphelin, administration sous-cutanée hebdomadaire) est un **analogue de la somatropine à longue durée d'action** qui a pour indication le **traitement des troubles de la croissance** chez l'enfant et l'adolescent à partir de l'âge de 3 ans présentant une insuffisance en hormone de croissance (synthèse du RCP).
Selon une étude de non-infériorité, le somatrogon n'est pas moins efficace que la somatropine. Son profil d'innocuité est similaire, bien que les réactions et la douleur au site d'injections soient plus fréquentes. L'administration hebdomadaire, au lieu de quotidienne pour la somatropine, peut être un avantage.[18,19]

Posologie : une injection sous-cutanée par semaine, en fonction du poids.

Coût : entre 188 et 455€ pour un stylo pré-rempli, suivant le dosage, remboursé en a !

Nouveautés en oncologie

zanubrutinib (Brukinsa®▼)

Le zanubrutinib (**Brukinsa®▼**, chapitre 13.2.2.4., délivrance hospitalière) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui a pour indication le **traitement de la macroglobulinémie de Waldenström** chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur ou inéligible à une chimio-immunothérapie (synthèse du RCP).
Il expose principalement et très fréquemment à des effets indésirables liés à la neutropénie et la thrombopénie, y compris des infections et hémorragies fatales.

Innocuité
Le profil d'innocuité est globalement celui des inhibiteurs de protéines kinases.

Effets indésirables
Les effets indésirables les plus fréquents (≥20%) sont surtout ceux liés à la thrombo-neutropénie : infections respiratoires, hématomes et hémorragies ; rash, douleurs musculo-squelettiques, troubles gastro-intestinaux.
Grossesse et allaitement
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une double contraception (hormonale et mécanique) jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.
Interactions
- Augmentation du risque hémorragique en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulant ou d'antiplaquettaire.
- Le zanubrutinib est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières
Les événements suivants ont été décrits sous zanubrutinib et nécessitent une attention particulière : infections et événements hémorragiques graves et fatals, tumeurs malignes (surtout carcinomes cutanés), fibrillation et flutter auriculaire.[20,22]

Posologie : 320 mg (4 gélules de 80 mg) par jour en une ou deux prises.

Coût : 6085€ pour un mois de traitement (120 gélules), remboursé en a !

Nouvelles formes

béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

L'association **béclométhasone + formotérol + glycopyrronium** (Trimbow®, chapitre 4.1.6) existe maintenant à un **dosage plus élevé pour le corticostéroïde inhalé** (CSI) : 172/5/9 µg en solution à inhaler. Elle existait déjà au dosage de 87/5/9 µg. Pour ce nouveau dosage, cette association a uniquement l'indication pour le **traitement de l'asthme de l'adulte** insuffisamment contrôlé sous corticostéroïde inhalé à dose élevée et β_2-mimétique à longue durée d'action. Ce dosage a été évalué dans l'étude TRIGGER, discutée dans le Folia de septembre 2020, qui n'a pas montré de différence statistiquement significative sur le risque d'exacerbation par rapport à une association béclométhasone 200 µg + formotérol. Quelle que soit la gravité de l'asthme, la majorité du bénéfice thérapeutique est obtenu avec des doses faibles de CSI.[23]

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)
Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle :
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

chlorhexidine + rétinol (Neo-Cutigenol®)

L'association chlorhexidine + rétinol à usage cutané (Neo-Cutigenol®, chapitre 15.10) n'est plus commercialisée. Elle était utilisée pour protéger la peau contre les irritations. D'autres spécialités avec des composés différents sont disponibles (voir Préparations protectrices). La place de tels produits n'est

pas claire.

ertugliflozine ▼ (Steglatro®, Segluromet®, Steglujan®)

Les spécialités à base d'ertugliflozine ne sont plus commercialisées. Il s'agit du Steglatro® (chapitre 5.1.8), de l'association ertugliflozine + sitagliptine et de l'association ertugliflozine + metformine (respectivement Steglujan® et Segluromet®, chapitre 5.1.10). D'autres gliflozines sont disponibles, en monothérapie ou associées à la metformine.

flumétasone (Locacortène®)

La flumétasone (Locacortène®, chapitre 15.2.3) n'est plus commercialisée. D'autres corticostéroïdes moyennement puissants à application cutanée sont disponibles.

fosamprénavir (Telzir®)

Le fosamprénavir (Telzir®, chapitre 11.4.3.2) n'est plus commercialisé. D'autres inhibiteurs de protéases virales sont disponibles pour le traitement des patients porteurs du VIH.

salbutamol oral (Ventolin® comprimés)

Le salbutamol à administration orale (Ventolin® comprimés, chapitre 4.1.1.1) n'est plus commercialisé. Son utilisation était devenue obsolète suite à la commercialisation des formes à inhaler, permettant d'obtenir des résultats rapides à des doses moindres et avec beaucoup moins d'effets indésirables.

Autres modifications

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le dupilumab (Dupixent®▼) et le pitolisant (Ozawade®) et difelifekalin (Kapruvia®), non encore commercialisés, 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 : pitolisant, dupilumab, difelifekalin.

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Sources générales (consultées la dernière fois le 24 octobre 2022)

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version

électronique).

- CRAT. https://www.lecrat.fr/

Sources spécifiques

1 Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin. Evidence summary NICE March 2014**www.nice.org.uk/guidance/esuom29**

2 Ivermectin Substipharm®-Résumé des Caractéristiques du Produit

3 Ivermectin (Stromectol®) for typical and crusted scabies. Austr Presc 2014.https://www.nps.org.au/radar/articles/ivermectin-stromectol-for-typical-and-crusted-scabies

4 Traitement de la gale. Perméthrine en crème à 5 % ou ivermectine orale. Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 213-214

5 Lapeere H, Mertens F, Meersschaut F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Scabiës. Huisarts Nu 2007;36:537-51.

6 NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. April 2020.https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212_Scabi%C3%ABs_april-2020.pdf

7 Ivermectine (Stromectol®), geregistreerd. Ge-Bu 2004. 10 (38) : 80.

8 Ivermectine : utile dans la gale et facile d'emploi.*Rev Prescrire* 2018 ; 38 (412) : 106-107

9 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis

10 CRAT. https://www.lecrat.fr/

11 https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age

12 Comirnaty® 3 µg /dose-Résumé des Caractéristiques du Produit. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf

13 Ontozry®-Résumé des Caractéristiques du Produit

14 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):134-6

15 Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. NICE Technology appraisal guidance, 15 December 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta753

16 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):28

17 Bylvay®-Résumé des Caractéristiques du Produit

18 Ngenla®-Résumé des Caractéristiques du Produit

19 Somatrogon for growth hormone deficiency. Aust Prescr 2022;45:181. DOI: 10.18773/austprescr.2022.06

20 Brukinsa®-Résumé des Caractéristiques du Produit

21 Zanubrutinib for mantle cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia. Aust Prescr 2022;45:34-5. DOI: 10.18773/austprescr.2021.066

22 Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. NICE Technology appraisal guidance October 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta833

23 Trimbow®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Risque de méningiome et progestatifs

Certains progestatifs ont été associés à un risque accru de méningiome, une tumeur bénigne intracrânienne ou intrarachidienne qui, par compression, peut engendrer des symptômes tels que maux de tête, troubles visuels et crises d'épilepsie, ou compression médullaire (si le méningiome est intrarachidien).[1, 2] Un possible lien entre les hormones sexuelles et les méningiomes est connu depuis longtemps.

Arguments : une prédominance féminine avec un ratio femme-homme élevé ; des cas d'accélération de la croissance pendant la grossesse et de décroissance après l'accouchement ; une influence du cycle menstruel sur l'expression clinique de certains méningiomes ; la présence de récepteurs à la progestérone dans 60 à 80 % des méningiomes ; l'expression de ces récepteurs plus importante chez les femmes et leur expression dans la dure-mère ; et enfin, un lien prouvé avec certains progestatifs comme l'acétate de cyprotérone (progestatif avec des propriétés antiandrogènes) et suspecté avec d'autres.[3, 4]

Suite à l'évaluation par le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) du risque de méningiome avec la cyprotérone, la chlormadinone et le nomégestrol, l'agence européenne des médicaments (EMA) a pris un certain nombre de mesures de minimisation de risques pour la cyprotérone (en 2020[5]) et pour la chlormadinone et le nomégestrol (en 2022[6]). Ces mesures de minimisation de risques font suite à l'évaluation de toutes les données post-marketing, y compris trois études de cohorte rétrospectives réalisées avec les données de l'assurance maladie française et effectuées sous les auspices de l'agence française des médicaments (ANSM).[3, 4, 7]

Acétate de cyprotérone

Le risque de méningiome est connu depuis longtemps avec l'acétate de cyprotérone, un progestatif avec des propriétés antiandrogènes utilisé chez la femme en cas d'hyperandrogénisme modéré à sévère (seul ou en association avec l'éthinylestradiol), et comme contraceptif (en association avec l'éthinylestradiol) chez des femmes en cas d'hirsutisme ou d'acné résistante au traitement topique ou antibiotique ; chez l'homme, il est utilisé en cas de cancer de la prostate et d'hypersexualité.
Suite à l'évaluation du risque de méningiome, **l'EMA[5] a conclu que** globalement, cet effet indésirable est **rare** (entre une et dix personnes sur 10 000) et augmente avec la **dose cumulée**. La plupart des cas de méningiome ont été rapportés après un **usage prolongé** (plusieurs années) de doses élevées de cyprotérone (25 mg par jour ou plus).

Quelques détails au sujet de l'étude de cohorte française concernant la cyprotérone à dose élevée (25 à 50 mg par jour).[7] L'étude a suivi, au cours de la période 2006-2015, l'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie dans un groupe de jeunes filles et de femmes exposées à une dose élevée de cyprotérone (« groupe cyprotérone » : dose cumulée ≥ 3 g dans les 6 mois après la 1ère délivrance) par comparaison à un «groupe contrôle» (patientes qui ont arrêté rapidement le traitement, avec une dose cumulée < 3 g dans les 6 mois après la 1ère délivrance).

- L'incidence de méningiome était de 23,8 (groupe cyprotérone) versus 4,5 (groupe contrôle) par 100.000 personnes-années: adjusted hazard ratio de 6,6 (IC 95%: 4,0 à 11,1). Le risque augmentait avec des doses cumulées supérieures, avec un hazard ratio de 11,3 (5,8 à 22,2) pour une dose cumulée de 36 à 60 grammes, et de 21,7 (10,8 à 43,5) pour une dose cumulée de 60 grammes ou plus. Les investigateurs ont calculé une incidence de 4 pour 1.000 personnes-années chez les utilisatrices de cyprotérone à dose élevée pendant 10 à 30 ans.
- Le risque de méningiome diminuait après arrêt du traitement. Un an après l'arrêt, le risque était encore 1.8 (IC 95%: 1.0 à 3.2) fois supérieur dans le groupe cyprotérone par rapport au groupe contrôle.
- Cette étude française ne tenait pas compte de l'utilisation de spécialités à base de cyprotérone à faible dose (2 mg) en association avec l'éthinylestradiol, vu que ces dernières ne sont pas remboursées en France (situation au moment de l'étude), et il faut tenir compte des limitations de cette étude, vu qu'elle est de type observationnel, rétrospectif.

Les **mesures de minimisation de risques** suivantes ont été prises.

- **Pour les dosages de 1 mg (non commercialisé en Belgique) et de 2 mg de cyprotérone (en association avec l'éthinylestradiol) :** contre-indication en cas de méningiome ou d'antécédents de méningiome. Cette contre-indication existait déjà auparavant pour les dosages plus élevés.
- **Pour les dosages de 10 mg et de 50 mg de cyprotérone :** utilisation pour les symptômes d'androgénisation chez la femme seulement lorsque l'utilisation de médicaments à base de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Après amélioration clinique, diminuer progressivement la dose jusqu'à la dose efficace la plus faible. Utilisation en cas d'hypersexualité chez l'homme uniquement lorsque d'autres traitements ne peuvent pas être utilisés. L'indication pour le cancer de la prostate n'a pas été modifiée.
- **Pour tous les dosages:** être attentif aux symptômes de méningiome (pouvant inclure troubles de la vision, perte auditive ou acouphènes, perte d'odorat, céphalées s'aggravant, pertes de mémoire, convulsions ou faiblesse des extrémités) et arrêter le traitement définitivement si un méningiome est constaté.

Chlormadinone et nomégestrol

La chlormadinone (à 2 mg) et le nomégestrol (à 2,5 mg) sont, respectivement en association avec l'éthinylestradiol et l'estradiol, utilisés comme contraceptifs oraux. Le nomégestrol (à 5 mg) est utilisé chez les femmes non ménopausées dans les troubles menstruels associés à une production insuffisante ou nulle de progestérone et, en association avec un estrogène chez les femmes non hystérectomisées, comme traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée.
Suite à l'évaluation du risque de méningiome associé à la chlormadinone et au nomégestrol, **l'EMA[6] a conclu que** cet effet indésirable est très **rare** et augmente avec la **dose cumulée**. La plupart des cas de méningiome ont été rapportés après un **usage prolongé** de doses élevées.

Quelques détails au sujet de l'étude de cohorte française concernant le nomégestrol à dose élevée (5 à 10 mg par jour). [3] L'étude a suivi, au cours de la période 2007-2018, l'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie dans un groupe de jeunes filles et femmes exposées à une dose élevée de nomégestrol (« groupe nomégestrol » : dose cumulée > 150 mg dans les 6 mois après la 1ère délivrance) par comparaison à un « groupe contrôle » (patientes qui ont arrêté rapidement le traitement, avec une dose cumulée ≤ 150 mg dans les 6 mois après la 1ère délivrance).

- L'incidence de méningiome était de 19,3 (groupe nomégestrol) versus 7,0 (groupe contrôle) par 100.000 personnes-années: adjusted hazard ratio de 4,5 (IC 95%: 3,5 à 5,7). Le risque augmentait avec des doses cumulées supérieures, avec un hazard ratio de 12,0 (8,8 à 16,5) pour une dose cumulée de 6 grammes ou plus. Les investigateurs ont calculé une incidence de 2 pour 1.000 personnes-années chez les utilisatrices de nomégestrol à dose élevée pendant 10 à 30 ans.
- Le risque de méningiome diminuait fortement après arrêt du traitement. Un an après l'arrêt, le risque n'était pas supérieur dans le groupe nomégestrol par rapport au groupe contrôle.
- Il faut tenir compte des limitations de cette étude, vu qu'elle est de type observationnel, rétrospectif.
- L'étude ne tenait pas compte de l'utilisation de nomégestrol à faible dose (2,5 mg, en association avec l'estradiol), car cette dernière n'est pas remboursée en France (situation au moment de l'étude). Des études complémentaires sont nécessaires vu que le dosage comme contraceptif (2,5 mg par jour, 24 jours par mois ne diffère pas tellement des « doses élevées »).

Quelques détails au sujet de l'étude de cohorte française concernant la chlormadinone (2,5 ou 10 mg par jour). [4] L'étude a suivi, au cours de la période 2007-2018, l'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie dans un groupe de jeunes filles et femmes, exposées à une dose élevée de chlormadinone (« groupe chlormadinone » : dose cumulée > 360 mg dans les 6 mois après la 1ère délivrance) par comparaison à un « groupe contrôle » (patientes qui ont arrêté rapidement le traitement, avec une dose cumulée ≤ 360 mg dans les 6 mois après la 1ère délivrance).

- L'incidence de méningiome était de 18,5 (groupe chlormadinone) versus 6,8 (groupe contrôle) pour 100 000 personnes-années): adjusted hazard ratio de 4,4 (IC 95%: 3,4 à 5,8). Le risque augmentait avec des doses cumulées supérieures, avec un hazard ratio de 6,6 (4,8 à 9,2) pour une dose cumulée de 8,64 grammes ou plus. Les investigateurs ont calculé une incidence de 1 pour 1 000 personnes-années chez les utilisatrices de chlormadinone à une dose de 10 mg par jour pendant 5 à 30 ans.
- Le risque de méningiome diminuait après arrêt du traitement. Un an après l'arrêt, le risque était encore 1,4 (IC 95%: 1,1 à 1,7) supérieur dans le groupe chlormadinone par rapport au groupe contrôle.

Les **mesures de minimisation de risques** suivantes ont été prises.

- **Pour les médicaments contenant du nomégestrol à forte dose (3,75 - 5 mg) ou de la chlormadinone à forte dose (5-10 mg ; non disponible en Belgique)** : utilisation à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et uniquement lorsque d'autres interventions ne sont pas adaptées.
- **Pour tous les médicaments à base de nomégestrol ou de chlormadinone** : contre-indication en cas de méningiome ou d'antécédents de méningiome. Être attentif aux symptômes de méningiome (voir ci-dessus) et arrêter le traitement définitivement si un méningiome est constaté.

Autres progestatifs

Des données suggèrent que le risque de méningiome existe aussi avec d'autres progestatifs, seuls ou associés à un estrogène, dans le traitement hormonal substitutif.[8] Une recherche dans la base de données européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance) des médicaments pour lesquels on a notifié l'effet indésirable « méningiome » a montré que la grande majorité des rapports concerne la

cyprotérone, la chlormadinone ou le nomégestrol. Quelques cas ont aussi été rapportés avec d'autres progestatifs (surtout lévonorgestrel en implant) et avec des associations estroprogestatives à visée contraceptive ou comme traitement hormonal substitutif.

Conclusion

Ces données concernant le risque de méningiome confirment l'importance de réévaluer régulièrement un traitement par cyprotérone, nomégestrol ou chlormadinone (seul ou en association avec un estrogène) et d'être attentif à tout signe évocateur d'un méningiome (voir plus haut). Le risque n'est pas clair pour les autres progestatifs.

Sources spécifiques

1 Progestatifs et méningiomes intracrâniens. La Revue Prescrire 2014 ; 34 : 834

2 Progestatifs : méningiomes (suite). La Revue Prescrire 2018 ;38 :911

3 Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de nomégestrol et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Beschikbaar via: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_nomegetrol_avril-2021.pdf

4 Nguyen P et al. (2021) - EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM "Utilisation prolongée de l'acétate de chlormadinone et risque de méningiome intracrânien : une étude de cohorte à partir des données du SNDS". Beschikbaar via: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/04/epi-phare_rapport_acetate_chlormadinone_avril-2021-1.pdf

5 EMA. Referrals. Cyproterone-containing medicinal products. (first published 27/03/2020; last update 20/05/2020)

6 EMA. Referrals. Nomegestrol and chlormadinone. (first published 02/09/22)

7 Weill A, Nguyen P et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. BMJ 2021;372:n37 (doi: 10.1136/bmj.n37)

8 Traitement hormonal substitutif de la ménopause et méningiomes. La Revue Prescrire 2010 ; 30 ; 118

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.