FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2022

FOCUS

Traitement du diabète de type 2 : données épidémiologiques concernant les gliflozines

Les résultats tendent à confirmer le bénéfice des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque. Des études randomisées contrôlées restent nécessaires pour mieux orienter les choix thérapeutiques dans le diabète de type 2.

Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : efficacité et sécurité en 2022

Les données disponibles en 2022 soutiennent la recommandation de vacciner les femmes enceintes pendant la grossesse pour protéger les jeunes nourrissons contre la coqueluche.

Traitement antipsychotique à long terme chez les patients atteints de schizophrénie

Un traitement antipsychotique d'entretien chez les patients atteints de schizophrénie réduit considérablement le risque de récidive. Des études prospectives complémentaires doivent être menées sur l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement antipsychotique à long terme.

ACTUALITÉS

COVID-19 : vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans : uniquement les enfants à haut risque

Depuis novembre, un vaccin COVID-19 est disponible pour la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande de ne vacciner que les nourrissons et les jeunes enfants à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19.

Indisponibilité du thiopental : alternatives dans la pratique de l'euthanasie

Le thiopental, utilisé pour l'induction du coma en euthanasie, n'est plus disponible sur le marché belge. Alternatives possibles : importer le thiopental de l'étranger ou avoir recours au propofol.

AUDITORIUM

Un nouveau Quiz Médication – Spécial endocrino

LU POUR VOUS

Restrictions de prescription des anti-JAK dans les maladies inflammatoires chroniques en raison d'effets indésirables graves

Le buzz autour du lécanemab chez les patients Alzheimer au stade précoce: des attentes qu'il faut tempérer

L'étude CLARITY-AD sur le lécanemab rapporte un ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel versus placebo, mais la pertinence clinique de cet effet est discutable, et les effets indésirables sont potentiellement graves.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- isoprénaline pour perfusion (Isoprénaline HCl Macure®)
- lorazépam injectable (Lorazépam Macure®)
- sufentanil sublingual (Dzuveo®)

Nouveautés en oncologie

- bréxucabtagène autoleucel (Tecartus®

Nouvelles formulations

- dabigatran (Pradaxa®)

Retours sur le marché

- flurazépam (Staurodorm®)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- camphre + menthol + térébenthine à usage cutané (Algis-Spray®)
- daltéparine (Fragmin®)
- dipyridamole (Dipyridamole EG®)
- dompéridone suspension (Motilium® suspension)

Remboursements

- dapagliflozine (Forxiga®)
- tralokinumab (Adtralza®▼)

Focus

Traitement du diabète de type 2 : données épidémiologiques concernant les gliflozines

Nous décrivons ici les résultats de deux études rétrospectives de cohorte menées chez des patients diabétiques de type 2, évaluant les gliflozines en comparaison à des traitements antidiabétiques plus anciens (les sulfamidés hypoglycémiants et la metformine).

- Dans une population tous niveaux de risque cardiovasculaire confondus, le choix d'**une gliflozine comme traitement de première intention** n'apporte pas de bénéfice sur le risque de complications cardiovasculaires en comparaison à la metformine. Le critère combiné des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mortalité globale diminue.
- Dans une population sélectionnée (quasi exclusivement masculine) prenant déjà de la metformine, **un traitement *add-on* avec une gliflozine** montre un avantage sur la mortalité totale comparativement à un traitement *add-on* avec un sulfamidé hypoglycémiant.

Bien que sujets à prudence dans leur interprétation, les résultats issus de ces études tendent à confirmer certains bénéfices des gliflozines, en particulier sur le risque d'insuffisance cardiaque.
Plus d'études randomisées contrôlées restent nécessaires pour orienter au mieux les choix thérapeutiques dans le diabète de type 2.

Introduction

Les gliptines, les analogues du GLP-1 et les gliflozines sont des nouvelles classes thérapeutiques apparues sur le marché ces dernières années pour le traitement du diabète. De nombreuses études randomisées contrôlées par placebo ont été publiées, mais les études comparatives à des molécules plus anciennes sont restées exceptionnelles (voir Folia de décembre 2020). Dans ce contexte, il nous semblait intéressant de rapporter les résultats de quelques études observationnelles, évaluant les effets de divers traitements dans le diabète de type 2, en situation réelle et sur des critères d'évaluation forts. Bien que sujets à prudence dans leur interprétation, les résultats issus de ces études permettent parfois d'illustrer certaines tendances (trends).

Comparaison de l'efficacité des gliflozines et de la metformine comme traitement de première intention

Message clé

Dans une population de patients diabétiques de type 2 non sélectionnés pour un risque cardiovasculaire ou rénal particulier, initier un traitement avec une gliflozine en comparaison à la metformine :

- n'apporte pas de bénéfice sur le risque combiné d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès ;
- apporte un bénéfice sur le risque combiné d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2, certaines recommandations (ADA, NHG) positionnent désormais les gliflozines (ou parfois les analogues du GLP-1) en première intention (avant la metformine) chez des patients présentant un risque très élevé de complications cardiaque ou rénale de leur diabète (voir + plus d'infos). Ce risque très élevé est déterminé par la présence d'un antécédent (ou de plusieurs facteurs de risque pour un événement) cardiovasculaire ischémique, d'une néphropathie ou d'une insuffisance cardiaque. Étant donné l'absence d'études randomisées, une analyse comparative de ces deux options thérapeutiques dans la vie réelle semble d'intérêt.

- depuis son update 2022 de son *Standards of Medical Care in Diabetes*, l'association américaine du diabète (ADA) propose, dès le diagnostic du diabète et ce, indépendamment de la nécessité de contrôler la glycémie (en dehors des mesures non médicamenteuses)
  - chez les patients à haut risque cardiovasculaire (présence de - ou haut risque pour - une maladie cardiovasculaire athérosclérotique) : de commencer indifféremment avec une gliflozine* ou un analogue du GLP1*
  - chez les patients avec une insuffisance cardiaque : de commencer avec une gliflozine*
  - chez les patients avec une néphropathie diabétique : de commencer préférentiellement avec une gliflozine*, ou, en cas d'intolérance ou de contre-indication, avec un analogue du GLP1*

  *(avec bénéfice prouvé dans cette situation)
- Le NHG a mis à jour (fin 2021) sa recommandation (NHG Standaarden). Ils proposent de déterminer au préalable le risque spécifique des patients. Chez les patients avec antécédents cardiovasculaire ischémique, ou présentant une insuffisance cardiaque ou une néphropathie, une fois que les mesures non médicamenteuses sont devenues insuffisantes, le premier traitement proposé (avant la metformine) est une gliflozine (ou, en cas de contre-indication, un analogue du GLP1).
- Ces recommandations se basent essentiellement sur les résultats d'études cliniques ayant montré un bénéfice cardiovasculaire et rénal de gliflozines, en comparaison au placebo, dans des populations sélectionnées pour un risque cardiovasculaire élevé. Elles ne sont pas basées sur des études randomisées comparant des gliflozines à d'autres options de traitement possible, telle que la metformine.

Protocole de l'étude

- La question clinique est la suivante : Chez des patients diabétiques de type 2 qui n'ont pas encore pris de traitement médicamenteux, y a-t-il une différence en terme de complications cardiovasculaires entre les patients qui débutent une gliflozine en comparaison aux patients qui débutent la metformine.
- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective chez 25 839 patients[1]. Les patients inclus sont des adultes diabétiques de type 2 et ils reçoivent une première prescription, soit pour de la metformine (environ 17 000), soit pour une gliflozine (environ 8 600). Le follow-up moyen a été d'un peu moins de 1 an.

  Données issues de bases de données d'assurances-santé américaines, récoltées entre avril 2013 et mars 2020. Les patients inclus ont en moyenne 60 ans et 70 % sont caucasiens, 38% sont obèses et 14% fument. Un quart de ces patients présentent un antécédent cardiovasculaire, 7% une néphropathie et 6% une insuffisance cardiaque. Les hommes représentent 51,5% de la cohorte. L'HbA1c est en moyenne de 7,7% dans le groupe gliflozine et de 7,2% dans le groupe metformine (après PS matching).

- Les critères d'évaluation primaire sont :
  - Un combiné des hospitalisations pour infarctus du myocarde, des hospitalisations pour AVC ischémique ou hémorragique et des décès toutes causes confondues.
  - Un combiné des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès toutes causes confondues.
- Des critères d'évaluations de la sécurité ont également été analysés : lésions rénales aigues, fractures, infections génitales, hypoglycémies sévères, infections sévères des voies urinaires, acidocétose diabétique et amputations au niveau des membres inférieurs.

Résultats

- Il n'y a pas de différence en ce qui concerne le risque de morbidité cérébrovasculaire ou coronaire et de mortalité globale (HR = 0,96 avec IC à 95% de 0,77 à 1,19).
- Par contre, le critère combiné des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mortalité globale diminue dans le groupe de patients ayant débuté une gliflozine comparativement à la metformine (HR = 0,80 ; IC à 95% de 0,66 à 0,97). En valeur absolue, la différence entre les groupes est de l'ordre de 5 événements pour 1000 personnes-années en faveur des gliflozines. Le NNT est d'environ 200 pour ce résultat, autrement dit, il faut traiter environ 200 patients pendant 1 an avec une gliflozine (plutôt que de la metformine) pour éviter soit une hospitalisation pour insuffisance cardiaque soit un décès.
- À propos de la sécurité, la seule différence entre les groupes concerne les infections génitales qui sont plus fréquentes sous gliflozine.

- Le protocole a prévu une analyse en sous-groupe, en fonction de la présence (n=6 768) ou de l'absence (n=25 839) d'antécédents cardiovasculaires. Chez les patients avec antécédents cardiovasculaires, il n'y a pas de réduction statistiquement significative du risque pour aucun des deux critères d'évaluation primaire, mais les intervalles de confiance sont larges, traduisant le faible de nombre d'événements : dans le groupe de patients avec antécédents cardiovasculaire, entre le groupe gliflozines et le groupe metformine, la différence d'incidence pour IM/AVC/décès est de - 3,11 pour 1000 années patients (avec IC à 95% de -12,96 à + 6,74) et pour les HHF/décès est de - 4,37 pour 1000 années patients (avec IC à 95% de – 17,79 à + 9,06).
- Pour le critère des infections génitales, le risque a été supérieur dans le groupe ayant commencé une gliflozine, comparativement à la metformine (HR = 2,19 avec IC à 95% de 1,91 à 2,51). En valeur absolue, la différence entre les groupes est de + 30,48 (avec IC à 95% de +24,72 à +36,23) événements pour 1000 personnes-années en faveur des gliflozines. Soit un NNH d'environ 33 pour 1 an.

Commentaire du CBIP

- Les critères d'évaluation sont forts et pertinents, et l'étude fournit une analyse de critères de sécurité, ce qui constitue un point fort de cette étude.
- Malgré une analyse soigneuse de multiples facteurs confondants potentiels, le caractère épidémiologique de cette étude n'exclut pas la persistance de facteurs confondants résiduels pouvant expliquer la différence observée (par exemple, sur quelle base les médecins décidaient de prescrire ou pas une gliflozine en premier ?).
- La durée de suivi est très courte (moins de 1 an). Le suivi a été stoppé dans plus de la moitié des cas en raison de l'arrêt du traitement étudié. Ces arrêts de traitement pourraient éventuellement être en lien avec un problème de tolérance, information qui aurait été utile à la pratique.
- Il s'agit d'analyses de prescriptions, l'usage réel des médicaments étant une déduction issue de ces données.
- Le bénéfice des gliflozines (comparativement à la metformine) sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque est en ligne avec certains résultats d'études randomisées contrôlées menées avec des gliflozines (voir Folia de mai 2019 et Folia de février 2021).
- Pour rappel, actuellement en Belgique, les gliflozines ne sont pas remboursées dans un contexte de première étape de traitement médicamenteux. Pour les critères de remboursement des gliflozines, cliquer sur la catégorie de remboursement en regard de chaque spécialité dans le Répertoire (voir RCM chapitre 5.1.8.).

Comparaison de l'efficacité des gliflozines et des sulfamidés hypoglycémiants en *add-on* avec la metformine

Message clé

Dans une population sélectionnée (majoritairement des hommes blancs) et insuffisamment contrôlée sous metformine (HbA1c 8,6%), une étude de cohorte rétrospective suggère que le risque de décès est moindre pour les patients chez qui l'on a prescrit une gliflozine versus un sulfamidé hypoglycémiant (réduction relative du risque de l'ordre de 20%).

En quoi cette étude est-elle importante ?

Il n'y a pas d'étude randomisée contrôlée qui évalue la question du meilleur choix (entre un sulfamidé hypoglycémiant et une gliflozine) comme traitement *add-on* à la metformine.

Protocole de l'étude

- La question clinique est la suivante : quel est le risque de décès parmi les patients diabétiques de type 2 qui prennent de la metformine et chez qui est instauré un traitement *add-on* avec une gliflozine, comparativement à un sulfamidé hypoglycémiant ?
- Il s'agit d'une étude rétrospective (octobre 2016 – février 2020) au sein d'une cohorte de vétérans américains[3] souffrant d'un diabète de type 2, la plupart sont des hommes (95%). Les patients inclus prennent de la metformine depuis au moins 3 mois et reçoivent une prescription pour un traitement supplémentaire (*add-on*), soit une gliflozine (n=23 870), soit un sulfamidé hypoglycémiant (n=104 423).

- Les ¾ des patients inclus sont blancs et 1/5 sont afro-américains. Leur âge moyen est de 64 ans. Les patients avec une insuffisance rénale sévère ou terminale ont été exclus.
- On note un déséquilibre dans les caractéristiques des patients ayant reçu une gliflozine en comparaison à ceux ayant reçu un sulfamidé hypoglycémiant. Ils sont globalement plus âgés (65 au lieu de 63,5 ans), avec plus d'antécédents cardiovasculaires (38% versus 20%), d'insuffisance cardiaque (11% versus 5%) et de néphropathie (43,5% versus 40%). Les cohortes ont été ajustées pour ces différences.

- Le follow-up moyen a été de 2,2 ans. La fin du suivi était déterminée soit par le décès, soit par la fin de l'étude (fin janvier 2021).
- Le critère d'évaluation primaire est le délai jusqu'au décès toutes causes confondues.
- Une analyse de multiples facteurs confondants potentiels a été réalisée et les variables ont été ajustées entre les 2 groupes.

Résultats

- En comparaison aux patients ayant reçu, en plus de la metformine (traitement *add-on*), une première prescription pour un sulfamidé hypoglycémiant (« nouveaux utilisateurs»), les patients ayant reçu une première prescription pour une gliflozine présentaient un risque réduit de mortalité toutes causes confondues (HR = 0,81 ; IC à 95% de 0,75 à 0,87).
- En valeur absolue, il y a eu environ 5 décès en moins pour 1 000 années - patients ayant débuté une gliflozine plutôt qu'un sulfamidé hypoglycémiant (IC à 95% de -7,16 décès à -3,02 décès). La différence absolue en 1 an est d'environ -0,5% ce qui correspond à un NNT de 200. Autrement dit, il faut commencer, en traitement *add-on,* une gliflozine plutôt qu'un sulfamidé hypoglycémiant chez environ 200 patients pour éviter 1 décès après 1 an.
- L'âge (> 65 ans ou ≤ 65 ans), la présence d'un antécédant cardiovasculaire, le degré d'insuffisance rénale, la présence ou non d'une albuminurie, le BMI du patient, la présence d'autres traitements médicamenteux n'ont pas d'impact sur ce résultat.

Commentaire du CBIP

- La question clinique est pertinente et le critère d'évaluation choisi est un critère fort, ce qui est positif. L'étude n'a malheureusement pas analysé la sécurité de ces deux traitements.
- Malgré une analyse rigoureuse de multiples facteurs confondants potentiels, le caractère épidémiologique de cette étude n'exclut pas la persistance de facteurs confondants résiduels pouvant expliquer la différence observée. On ne connaît pas les raisons qui ont poussé les prescripteurs à proposer l'un ou l'autre des deux traitements *add-on* évalués ici.
  - D'une part, on constate que, avant ajustement, les nouveaux utilisateurs d'une gliflozine sont généralement plus âgés, avec plus d'antécédents cardiovasculaires, d'insuffisance cardiaque et de néphropathie.
  - D'autre part, une majorité des patients (4 patients sur 5) se sont vus proposer un sulfamidé hypoglycémiant, traduisant possiblement un impact du coût pour le patient dans le choix posé par le prescripteur [3]. En effet, aux États-Unis, pays dans lequel cette étude a été menée, le coût des gliflozines pour le patient (*out-of-pocket*) est jusqu'à 50 fois plus élevé que celui des sulfamidés hypoglycémiants.
  - Même si un ajustement pour plusieurs de ces paramètres a été réalisé lors de l'analyse statistique, d'autres variables confondantes (confounding factors) encore inconnues, liées potentiellement à la situation sociale du patient, pourraient ne pas avoir été prises en compte [4].
- Ce résultat n'est pas généralisable à l'ensemble des patients diabétiques de type 2, il concerne une population majoritairement masculine et blanche.
- Il s'agit d'analyses de prescriptions, l'usage réel des médicaments étant une déduction issue de ces données.
- Le bénéfice sur la mortalité montré ici chez les patients qui ont débuté, en traitement *add-on*, une gliflozine plutôt qu'un sulfamidé hypoglycémiant semble néanmoins en ligne avec d'autres résultats d'études randomisées contrôlées menées avec des gliflozines dans des populations à haut risque cardiovasculaire (voir Folia de novembre 2015, août 2017, mars 2019, février 2021 et décembre 2021). Par ailleurs, aucune étude randomisée contrôlée n'a démontré de bénéfice d'un sulfamidé hypoglycémiant sur la mortalité.

Conclusion

Les 2 études discutées ici évaluent la place des gliflozines dans le cadre d'étapes de traitements dans le diabète de type 2 (traitement de première intention ou traitement *add-on*). Les données issues de ces études sont néanmoins insuffisantes à ce stade pour confirmer (ou infirmer) les recommandations, où les gliflozines ont une place privilégiée chez les patients à risque cardiovasculaires et/ou rénal élevé.
Il y a un besoin d'études randomisées contrôlées comparant différentes étapes de traitement entre elles, sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents, dans des populations de patients diabétiques de type 2, tant à risque cardio-vasculaire élevé que faible.
Nous reviendrons sous peu sur l'étude GRADE, une RCT publiée en septembre 2022, qui compare 4 classes thérapeutiques en traitement *add-on* de la metformine.

Sources

1 Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Cardiovascular Outcomes in Patients Initiating First-Line Treatment of Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Metformin : A Cohort Study. Ann Intern Med. 2022 Jul;175(7):927-937. doi: 10.7326/M21-4012. Epub 2022 May 24. PMID: 35605236.

2 Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA Intern Med. 2021;181(8):1043–1053. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2488.

3 Guduguntla V, Grant RW. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas: The Price of Prevention. JAMA Intern Med. 2021;181(8):1054. doi:10.1001/jamainternmed.2021.2487.

4 Al-Aly Z, Xie Y. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors vs Sulfonylureas in Patients With Type 2 Diabetes-Reply. JAMA Intern Med. 2022 Jan 1;182(1):93-94. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6334. PMID: 34724023.

Focus

Vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse : efficacité et sécurité en 2022

La vaccination contre la coqueluche durant la grossesse vise à protéger les nourrissons contre la coqueluche au cours des 2 à 3 premiers mois de leur vie, à un moment où eux-mêmes ne sont pas encore (complètement) vaccinés. Que savons-nous de l'effet protecteur et dispose-t-on de nouvelles données de sécurité en 2022 ?

- Des études observationnelles parues après notre article du Folia d'octobre 2017 montrent une protection des jeunes nourrissons contre la coqueluche confirmée en laboratoire (protection d'environ 80% dans la méta-analyse et l'étude de cohorte rétrospective) et la coqueluche sévère (combinaison d'hospitalisation et de décès ; protection d'environ 60% dans l'étude de cohorte rétrospective).
- Un effet *blunting* (diminution de la réponse immunitaire vaccinale du nourrisson lorsque la mère a été vaccinée pendant la grossesse) et un signal de risque de chorioamniotite post-vaccinale appellent à des recherches complémentaires, mais aucun effet clinique négatif n'a encore été démontré à ce stade.

Malgré leur limites, les données disponibles en 2022 soutiennent la recommandation de vacciner les femmes enceintes pendant la grossesse pour protéger les très jeunes nourrissons contre la coqueluche.

La mortalité et la morbidité due à la coqueluche (pertussis) sont les plus élevées chez les jeunes enfants, surtout durant la première année de vie. La plupart des cas apparaissent dans les premiers mois de vie lorsque le nourrisson n'est pas encore (complètement) protégé par sa propre vaccination.[1,2]

Pour protéger les nourrissons dans les premiers mois de vie, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre la coqueluche durant la grossesse. La vaccination se fait **à chaque grossesse et de préférence entre les semaines 24 et 32** (mais elle peut se faire dès la 16e semaine et jusqu'en fin de la grossesse).[1] Si la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse, le CSS recommande de la vacciner peu après l'accouchement, ainsi que l'entourage proche du nourrisson (vaccination « cocoon »).[1]

- Boostrix® et Triaxis® sont mis à disposition gratuitement respectivement par la Communauté flamande et par la Fédération Wallonie-Bruxelles pour la vaccination de la femme enceinte [Voir Tableau 12b du Répertoire]. Boostrix® est également mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande pour la vaccination « cocoon » [voir Tableau 12b du Répertoire].
- Le CSS mentionne dans son avis un taux de vaccination chez la femme enceinte de 69% en Flandre (chiffres de 2016), 39% en Wallonie (chiffres de 2017) et 31% à Bruxelles (chiffres de 2017).

Dans les Folia d'octobre 2017, nous avions déjà discuté de quelques études observationnelles qui montraient un risque plus bas de coqueluche et/ou de morbidité et de mortalité associées à la coqueluche, chez les nourrissons dont les mères avaient été vaccinées durant la grossesse, par rapport aux nourrissons de mères non vaccinées ou de mères vaccinées peu après l'accouchement. Nous relevions également la possibilité d'un effet *blunting* (effet d'émoussement) : chez l'enfant, les anticorps maternels persistants peuvent affecter la réponse immunitaire de l'enfant à sa primovaccination contre la coqueluche.

Dans le présent article, nous examinons de nouvelles données d'efficacité et de sécurité, et nous rapportons quelques observations de nos homologues de La Revue Prescrire (France), ainsi que nos propres réflexions à ce sujet.

Efficacité : preuves supplémentaires de protection contre la coqueluche

- Une méta-analyse d'études observationnelles (Nguyen et al., 2022[3]) et une étude de cohorte rétrospective australienne (Rowe et al., 2021[4], non reprise dans la méta-analyse) apportent des preuves supplémentaires montrant que la vaccination de la mère durant la grossesse **protège** le jeune nourrisson
  - **contre la coqueluche confirmée en laboratoire**, le taux de protection étant d'environ 80% chez les nourrissons de moins de 2 à 3 mois ;
  - **contre les formes graves de coqueluche** (combinaison d'hospitalisation et décès), le taux de protection étant d'environ 60% chez les nourrissons de moins de 2 mois.

–

- Dans la méta-analyse de Nguyen et al. (2022)[3]) 7 études observationnelles ont été incluses (2 études de cohorte rétrospectives et 5 études cas-témoins). L'incidence de la coqueluche confirmée en laboratoire chez les enfants de moins de 3 mois s'élève à 0,068% (73 cas sur 111 513) lorsque la mère a été vaccinée pendant la grossesse, contre 0,24% (264 cas sur 111 397) lorsque la mère n'a pas été vaccinée durant la grossesse. Ce qui correspond à un RC de 0,22 (IC à 95% de 0,14 à 0,33) et à une protection de 78% (IC à 95% de 67% à 86%). La morbidité et la mortalité associées à la coqueluche n'étaient pas des critères d'évaluation dans cette méta-analyse.
- L'étude de cohorte rétrospective australienne (Rowe et al., 2021[4]; période 2015-2017; 127 026 enfants de mères vaccinées durant la grossesse ; 41 518 enfants de mères non vaccinées) a trouvé chez les enfants de moins de 2 mois dont les mères étaient vaccinées, une protection contre la coqueluche confirmée en laboratoire de 80,1% (IC à 95% de 37,1 à 93,7%, critère d'évaluation primaire) et contre les formes graves de coqueluche (ayant entraîné unehospitalisation ou un décès, critère d'évaluation secondaire) de 61,66% (mais avec un IC à 95% très large : de 6,00% à 84,36%). Chez les enfants de 2 à 6 mois, aucun effet protecteur n'a été trouvé.

- Le rapport de la *Haute Autorité de Santé* (HAS)[5] française renvoie également vers quelques études cas-témoins, parues entre 2019 et 2022 et qui n'ont pas été incluses dans la méta-analyse de Nguyen *et al* citée ci-dessus. Celles-ci montrent une protection contre la survenue de coqueluche confirmée en laboratoire (qui varie de 81% à 88%) ou d'hospitalisations associées à la coqueluche (84%) chez les nourrissons de moins de 2 à 3 mois.

Sécurité: effet ***blunting*** et signal d'un risque de chorioamniotite post-vaccinale, mais pas de preuve d'effets cliniques négatifs

Lors de la primovaccination contre la coqueluche, on observe chez les nourrissons de mères vaccinées pendant leur grossesse, une réponse immunitaire plus faible (concentration des anticorps) que chez les nourrissons de mères non vaccinées : c'est ce qu'on appelle « **l'effet *blunting* »**. En 2022, il n'y a pas de preuves que cet effet*blunting* entraîne des cas de coqueluche plus nombreux ou plus graves chez les nourrissons vaccinés dont les mères ont été vaccinées durant la grossesse.[5,6] Une surveillance continue est conseillée.

Quelques études observationnelles **signalent un risque de chorioamniotite** suite à la vaccination (risque relatif dans une méta-analyse de 6 études[7]: 1,27; IC à 95% de 1,14 à 1,42). Toutefois, les études ayant évalué ce risque n'ont pas constaté de risque accru de naissance prématurée ou d'infections néonatales (complications possibles de la chorioamniotite). Le niveau de preuve de ces études est faible en raison de leurs limites (incertitudes concernant le diagnostic, différences dans l'incidence de la chorioamniotite entre les études, etc.). Des recherches complémentaires sont nécessaires.[5-9]

Point de vue de nos homologues de La Revue Prescrire (France)

En septembre 2022, **La Revue Prescrire**[5] publiait un article suite à la recommandation de la *Haute Autorité de Santé* (HAS), en avril 2022, de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche. La Revue Prescrire indique que la vaccination de la mère pendant la grossesse paraît plus efficace pour protéger les jeunes nourrissons que la vaccination « cocoon », et qu'elle est plus facile à mettre en œuvre.

La Revue Prescrire s'appuie sur le rapport de la HAS[5]. En ce qui concerne la**vaccination « cocoon »** :
- La HAS conclut que la stratégie vaccinale chez la femme enceinte est considérée plus coût-efficace que la stratégie du cocooning (sur la base d'une méta-analyse).
- La vaccination « cocoon » n'est probablement pas efficace dans les territoires où le taux d'incidence de la coqueluche est faible, car il faudrait vacciner un très grand nombre de personnes pour prévenir une hospitalisation ou pour éviter un décès d'un jeune nourrisson.
- Une étude observationnelle américaine et une étude observationnelle australienne n'ont pas observé de bénéfice avec la vaccination « cocoon » en ce qui concerne la survenue de la coqueluche chez le jeune nourrisson.

Selon la Revue Prescrire, aussi bien la vaccination de la femme enceinte que la vaccination « cocoon » sont des options acceptables, tant que la situation épidémiologique en France reste inchangée (faible nombre de cas (mortels) chez les nourrissons) et que des incertitudes persistent autour d'un éventuel risque de chorioamniotite. L'option choisie dépendra surtout de la capacité à mettre en œuvre la vaccination « cocoon ».

Quelques réflexions du CBIP

- Toutes les études sur l'effet protecteur chez le nourrisson de la vaccination contre la coqueluche durant la grossesse sont basées

sur des données observationnelles, obtenues rétrospectivement. De par leurs limites (biais, facteurs confondants), elles ne permettent pas de démontrer un lien causal. De plus, le moment de vaccination et le vaccin utilisé (avec ou sans composante polio) varient d'une étude à l'autre. Toutefois, compte tenu des obstacles éthiques et de la faible prévalence de la coqueluche (en particulier de la morbidité et mortalité sévères liées à la coqueluche), des études randomisées ne sont pas envisageables dans ce domaine.

- Malgré leur limites, les données disponibles soutiennent la recommandation de vacciner les femmes enceintes pendant la grossesse pour protéger les jeunes nourrissons contre la coqueluche. La vaccination durant la grossesse confère probablement une meilleure protection au nourrisson que la vaccination « cocoon », tout en étant plus facile à mettre en œuvre et plus coût-efficace.[1,5]
- L'effet *blunting* et le signal du risque de chorioamniotite suite à la vaccination nécessitent des études complémentaires, mais à ce jour, il n'y a pas de preuves d'un effet clinique négatif.

Sources spécifiques

1 Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Immunisation maternelle : Lignes directrices belges. Avis n° 8754 (novembre 2020).

2 Sciensano. Surveillance épidémiologique de la coqueluche. *Bordetella pertussis* - 2020

3 Nguyen HS, Vo N-P, Chen S-Y et al. The Optimal Strategy for Pertussis Vaccination: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials and Real-World Data. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2022;226:P52-67.E10 (doi: https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00777-8/fulltext)

4 Rowe SL, Leder K, Perrett KP, et al. Maternal Vaccination and Infant Influenza and Pertussis. Pediatrics. 2021;148(3):e2021051076 (doi: https://doi.org/10.1542/peds.2021-051076)

5 Vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche. La Revue Prescrire 2022;42:684(1-3), met verwijzing naar : Haute Autorité de Santé (HAS), Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte, Recommandations de vaccins, avril 2022.

6 Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen. Effectieve kinkhoestpreventie voor zuigelingen? Geneesmiddelenbulletin 2018;52:81--8

7 Andersen AR, Kolmos SK, flanagan KL et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes. Vaccine 2022;40:1572-82 (doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.018)

8 Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. BMC Infectious diseases 2020;20:136 (doi: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-4824-3)

9 RIVM (Nederland). Achtergrond over maternale kinkhoestvaccinatie, 27/11/2019.

Actualités

COVID-19 : vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans : uniquement les enfants à haut risque

Le vaccin Pfizer (Comirnaty®, 3 µg/dose) est disponible en Belgique depuis novembre pour la vaccination des enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Dans son avis concernant les enfants de 6 mois à 5 ans, le CSS recommande de vacciner les enfants à haut risque de COVID-19 sévère (enfants immunodéprimés, enfants atteints de maladies chroniques). Chez les enfants de 5 à 11 ans et de 12 à 17 ans, le CSS privilégie également la vaccination des enfants et des adolescents à haut risque de COVID-19 sévère.
Chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, il est nécessaire de continuer à recueillir des données cliniques sur l'efficacité et la sécurité de la vaccination.

En **Belgique,** pour la vaccination des **enfants âgés de 6 mois à 4 ans,** le **vaccin Pfizer** Comirnaty® (3 µg par dose) est autorisé[1] et **disponible**. **[Note :** Un deuxième vaccin pour la vaccination des jeunes enfants (Spikevax® syn. vaccin Moderna, 25 µg par dose, pour enfants de 6 mois à 5 ans) est autorisé[1], mais n'est pas disponible en Belgique (situation au 29/11/22)**]**.

Le vaccin Pfizer (3 µg par dose) et le vaccin Moderna (25 µg par dose) ciblent la souche originale du virus SARS-CoV2.

Le **schéma de primo-vaccination** des enfants de 6 mois à 4 ans avec le **vaccin Pfizer** consiste en 3 injections intramusculaires, avec un intervalle de 3 semaines entre la 1^{e} et la 2^{e} dose, et un intervalle d'au moins 8 semaines entre la 2^{e} et la 3^{e} dose.

Avis du CSS concernant les enfants de 6 mois à 5 ans : pas de vaccination systématique, mais vaccination des enfants à haut risque de COVID-19 sévère

Dans son Avis du 16/11/2022[2] , le CSS **ne recommande pas** la **vaccination systématique** des enfants âgés de 6 mois à 5 ans. Le CSS recommande toutefois la **vaccination des enfants à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19.** Il s'agit des enfants immunodéprimés et des enfants atteints de maladies chroniques:

- Enfants immunodéprimés (traitement immunosuppresseur après transplantation ou en cas de maladies auto-immunes; traitement d'une hémopathie maligne ; certains déficits immunitaires primaires).
- Enfants atteints d'une forme sévère de maladie chronique rénale, gastro-intestinale, cardiovasculaire, respiratoire ou neurologique (y compris les maladies rares).

Le CSS pointe dans son avis un certain nombre d'**incertitudes**. Le CSS rappelle notamment que, dans le contexte des variants Omicron circulant actuellement, on ne connaît pas l'impact de la vaccination des jeunes enfants sur la transmission du virus.

Cet avis concernant les très jeunes enfants **va dans le même sens que l'avis concernant les enfants de 5 à 11 ans** : chez ces derniers, le CSS ne recommande pas non plus la vaccination systématique, mais recommande fortement la vaccination des enfants à haut risque de COVID-19 sévère (voir Avis 9680 et Folia de janvier 2022). Dans la **tranche d'âge des 12 à 17 ans**, le CSS recommande également de vacciner en priorité les personnes qui présentent une ou plusieurs comorbidités (voir Avis 9655 et Folia d'août 2021).

Efficacité du vaccin Pfizer : la réponse immunitaire chez les enfants de 6 mois à 4 ans est comparable à celle des jeunes adultes

La **réponse immunitaire** (mesure de la concentration d'anticorps) chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans, après 3 doses du vaccin Pfizer 3 µg, était **non inférieure** à la réponse immunitaire chez les enfants âgés de 16 à 25 ans après 2 doses du vaccin Pfizer 30 µg[1,2]

Les **données cliniques** sur la protection sont trop limitées et le suivi trop court pour se prononcer sur le degré de protection contre la COVID-19 (sévère).[2]

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents étaient similaires à ceux observés dans les groupes d'âge plus élevés.[1,2] Il n'est pas possible de se prononcer sur les éventuels effets indésirables rares (p.ex. myocardite).

Pour Comirnaty®, les effets indésirables les plus fréquents étaient (source: CDC[3]): douleur/sensibilité au point d'injection et irritabilité/fatigue.

- **Enfants âgés de 6 mois à 23 mois** (Comirnaty®: n=± 1150 pour la 1e et 2e dose; n=± 700 pour la 3e dose. Placebo: n=± 600 pour la 1e et 2e dose ; n=170 pour la 3e dose) :
  - **Réactions locales : surtout sensibilité au point d'injection** : 15 à 17% selon qu'il s'agissait de la 1e , 2e ou 3e dose (contre 8 à 12% avec le placebo). Rougeur: 7 à 11% (contre 5 à 7% avec le placebo) ; gonflement: 3 à 4% (contre 1 à 2% avec le placebo).
  - **Réactions systémiques : surtout irritabilité** : 44 à 51% (contre 38 à 47% avec le placebo). Diminution de l'appétit et somnolence : ≥20 % (≥ 13 % avec le placebo). Fièvre (≥ 38°C): < 10%.
- **Enfants âgés de 2 à 4 ans** (Comirnaty®: n=± 1800 pour la 1e et 2e dose ; n=±550 pour la 3e dose. Placebo: n=± 900 pour la 1e et 2e dose ; n=± 260 pour la 3e dose) :
  - **Réactions locales : surtout douleur au point d'injection** : 27 à 31% (contre 13 à 21% avec le placebo) ; rougeur: 9 à 11% (contre 4 à 8% avec le placebo); gonflement: 3 à 6% (contre 1 à 3% avec le placebo).
  - **Réactions systémiques : surtout fatigue**: 24 à 30% selon qu'il s'agissait de la 1e , 2e ou 3e dose (contre 22 à 31% avec le placebo). Fièvre, maux de tête, frissons, vomissements, diarrhée et douleurs musculaires ou articulaires: < 10 % dans chaque cas.

Ces réactions, qui étaient généralement légères à modérées, se manifestaient dans les 1 à 2 jours (valeur médiane) après la vaccination et disparaissaient après 1 à 2 jours (valeur médiane).

Sources

1 EMA. EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of ageNews 19/10/2022

2 CSS. Avis 9755 - Vaccination contre la COVID-19 des nourrissons et des enfantsAvis 9722, 16/11/22.

3 CDC. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events > Persons Aged 6 Months – 4 Years

Focus

Traitement antipsychotique à long terme chez les patients atteints de schizophrénie

Des études randomisées et contrôlées par placebo démontrent qu'un traitement antipsychotique d'entretien chez les patients atteints de schizophrénie réduit considérablement le risque de récidive tant que le traitement est maintenu. Les études disponibles présentent cependant un certain nombre de limites.

Il n'existe pas de preuves concluantes concernant d'éventuelles différences entre les antipsychotiques ou entre les différentes formes pharmaceutiques pendant le traitement d'entretien.

Il s'avère nécessaire de mener des recherches complémentaires sur l'effet des antipsychotiques sur la morbidité (notamment sur les risques cardiovasculaires et métaboliques) et sur la mortalité à long terme chez les patients atteints de schizophrénie.

Les directives recommandent d'orienter le choix de l'antipsychotique essentiellement en fonction des caractéristiques et des préférences personnelles du patient, des effets indésirables (notamment les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels et la sédation), de l'observance thérapeutique et du coût.

Ce texte est une mise à jour de l'article paru dans les Folia de mars 2013. Le texte a été adapté sur la base de données récentes, mais les messages clés n'ont pas changé.
Cet article n'aborde pas le traitement de la schizophrénie en phase aiguë, ni le traitement des enfants et des adolescents, ni le traitement non médicamenteux.

Efficacité

- Un traitement antipsychotique d'entretien peut **diminuer le risque de récidive de plus de moitié.**[1] Trois patients doivent être traités par un antipsychotique pendant 1 an pour observer 1 récidive en moins par rapport au placebo. De plus, les antipsychotiques réduisent le risque d'hospitalisation et induisent une légère amélioration du fonctionnement social. Ils augmentent les probabilités de rémission symptomatique et ont vraisemblablement un modeste effet sur la qualité de vie. Le risque de tentatives de suicide ou de décès par suicide ne présente pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo, mais cela peut s'expliquer par un manque de puissance (en raison du faible de nombre de tentatives de suicide dans les études cliniques randomisées).

  – Une revue Cochrane[1] a intégré les antipsychotiques suivants, disponibles en Belgique, dans la méta-analyse pour le critère d'évaluation primaire de récidive (en plus d'autres antipsychotiques non disponibles en Belgique) : l'aripiprazole oral, l'aripiprazole dépôt, la cariprazine orale, l'halopéridol dépôt, l'olanzapine orale, la palipéridone orale, la palipéridone dépôt, la quétiapine orale.

    Résultats après 1 an :
    - **Récidive** (selon la définition des études originales, ou une dégradation de l'état mental nécessitant un traitement complémentaire, critère d'évaluation primaire) : 24 % *vs* 61 % sous placebo (30 RCT ; n = 4 249 ; NNT = 3 ; IC à 95 % : 2 - 3 ; degré de certitude élevé) ;
    - **Hospitalisation** : 7 % *vs* 18 % sous placebo (21 RCT ; n = 3 558 ; NNT = 8 ; IC à 95 % : 6 - 14 ; degré de certitude élevé) ;
    - **Fonctionnement social** : différence moyenne standardisée (DMS) [cf. Minerva 2014] de 0,43 (15 RCT ; n = 3 588 ; IC à 95 % : 0,34 - 0,53 ; degré de certitude modéré) ;
    - **Qualité de vie :** DMS de 0,32 (7 RCT ; n = 1 573 ; IC à 95 % : 0,07 - 0,57 ; faible degré de certitude) ;
    - **Rémission symptomatique** : 52 % *vs* 31 % sous placebo (5 RCT ; n = 807 ; NNT = 5 ; IC à 95 % : 3 - 14 ; degré de certitude non communiqué) ;
    - **Rémission durable** : 27 % *vs* 16 % sous placebo (6 RCT ; n = 1 443 ; NNT = 7 ; IC à 95 % : 5 - 12 ; degré de certitude non communiqué).
    - **Décès par suicide** : 0 % *vs* 0,2 % sous placebo (12 RCT ; n = 2 852 ; RR : 0,35 ; IC à 95 % : 0,06 - 2,21 ; faible degré de certitude) ;
    - **Tentatives de suicide** : 0,2 % *vs* 0,5 % sous placebo (9 RCT ; n = 2 347 ; RR : 0,48 ; IC à 95 % : 0,13 - 1,69 ; degré de certitude non communiqué) ;
  – Une méta-analyse publiée dans *The Lancet*[2] a trouvé un risque de récidive (critère d'évaluation primaire, selon la définition des études originales ; une aggravation des symptômes de schizophrénie était toujours un critère à remplir) plus faible avec tous les antipsychotiques étudiés qu'avec le placebo.

- Les études randomisées sur le traitement antipsychotique d'entretien pour la schizophrénie présentent souvent des **lacunes**

méthodologiques : petits nombres de patients, manque de clarté sur la randomisation et sur (le maintien de) la mise à l'insu pendant le traitement, suivi relativement court, grande hétérogénéité et taux d'abandon important. Sans oublier qu'un biais de publication n'est pas à exclure.[1,2] C'est principalement pour les antipsychotiques classiques (d'anciennes générations) que nous déplorons un nombre réduit d'études (de grande envergure) et que nous manquons souvent d'informations sur des critères pertinents pour le patient, comme la qualité de vie et le fonctionnement social.[2] En dépit de ces lacunes, l'effet des antipsychotiques reste manifeste dans diverses analyses de sensibilité (e.a. soins ambulatoires vs résidentiels, premier épisode vs épisodes multiples de schizophrénie, etc.).[1] Etant donné la sélection de patients motivés et les critères d'inclusion stricts, il est difficile de traduire les résultats d'études cliniques dans la pratique courante.
Il n'existe pas de preuves concluantes, issues d'études randomisées, concernant les **différences d'efficacité** entre les antipsychotiques utilisés dans le traitement d'entretien de la schizophrénie ou entre les présentations orales ou dépôt. Peu d'études sont cependant disponibles pour comparaison.

- Une revue Cochrane[1] n'a pas été en mesure d'établir une différence en termes de réduction des récidives, ni entre les antipsychotiques classiques (d'anciennes générations) et les antipsychotiques « atypiques », ni entre les préparations orales et dépôt. Il s'agit toutefois de comparaisons indirectes entre antipsychotiques sur la base d'études contrôlées par placebo.
- Une méta-analyse publiée dans *The Lancet*[2] n'a pas pu trouver de différence de risque de récidive entre les antipsychotiques dans les études comparatives directes. Les auteurs signalent les exceptions suivantes : un risque plus faible de récidive avec l'halopéridol oral qu'avec la quétiapine orale (OR : 0,17 ; IC à 95 % : 0,08 - 0,35 ; n = 301 ; risque élevé de biais) et un risque plus élevé de récidive avec la quétiapine orale qu'avec la rispéridone dépôt (OR : 2,44 ; IC à 95 % : 1,73 - 3,43 ; n = 685 ; risque modéré de biais), mais ces résultats ne reposent que sur une seule étude. Les comparaisons entre « antipsychotiques classiques et atypiques » et « préparations orales et dépôt » n'ont pas fait l'objet d'analyses.
- Un rapport de suivi (2017)[3] de la directive du NICE intitulée « *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management* » souligne également que les nouvelles études produisent souvent des résultats contradictoires pour les mêmes traitements, si bien qu'il est impossible de se prononcer quant aux éventuelles différences d'efficacité entre les antipsychotiques.

- Pour ce qui concerne l'importante décision du choix entre une préparation orale ou une**préparation dépôt à longue durée d'action**, les résultats varient en fonction du type d'étude. Les études observationnelles relèvent davantage de récidives avec les préparations dépôt qu'avec les préparations orales, mais les études randomisées ne sont pas en mesure de constater de différences. Cette divergence de résultats s'explique peut-être par une meilleure observance thérapeutique aux préparations orales dans les études cliniques que dans la pratique courante, ainsi que par l'exclusion des études des patients au tableau clinique plus complexe. Du côté des études randomisées sur les préparations dépôt, il s'agit essentiellement d'études de courte durée, dont l'objectif est de démontrer leur non-infériorité vis-à-vis des préparations orales contenant la même molécule.[4,5]
  Les directives sur la schizophrénie préconisent d'envisager les préparations dépôt en cas de préférence du patient ou en présence de problèmes manifestes d'**observance thérapeutique** avec les préparations orales. [3,5,6] Cependant, les préparations dépôt offrent moins de possibilités pour l'adaptation de la posologie et les préparations à très longs intervalles de prise (6 mois) ne favorisent pas un suivi régulier de la situation clinique.
  Les données des études comparatives ne suffisent pas pour déterminer le **choix d'une préparation dépôt spécifique**. D'après la « Multidisciplinaire Richtlijn over Schizofrenie », le choix est déterminé par différents facteurs tels que les réactions antérieures à un antipsychotique oral, la tolérance du médicament, la fréquence d'administration ou les propriétés pharmacologiques particulières (p. ex. la survenue sporadique d'un syndrome post-injection avec l'olanzapine, cf. Folia de novembre 2018).[5]
  Les antipsychotiques suivants sont disponibles **en Belgique** sous la forme d'une **préparation dépôt** à longue durée d'action : l'aripiprazole, le flupentixol, l'halopéridol, l'olanzapine, la palipéridone, la rispéridone, le zuclopenthixol. **Le coût** des préparations dépôt d'antipsychotiques « atypiques » est bien plus élevé que celui des préparations dépôt d'antipsychotiques classiques (d'anciennes générations).
- Nous n'avons pas trouvé d'étude randomisée sur le traitement d'entretien par la **clozapine** dans nos sources. Si l'on en croit une méta-analyse d'études observationnelles[7,8] , ce type de traitement est associé à un moindre risque d'hospitalisation et d'arrêt du traitement (critères d'évaluation primaires) par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques. Dans les rares études qui corrigent pour l'influence d'autres caractéristiques du patient (facteurs de confusion), la différence n'est toutefois pas statistiquement significative. Les patients sous clozapine sont, selon cette même méta-analyse, en moyenne un peu plus souvent hospitalisés (critère d'évaluation secondaire) en comparaison d'autres antipsychotiques atypiques, mais les données relatives à ce critère d'évaluation sont plus limitées.

Une méta-analyse de 63 études de cohortes (prospectives et rétrospectives)[7] a comparé l'efficacité et la sécurité de la **clozapine par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques** après un suivi d'une durée moyenne de 19 mois (maximum 36 mois dans les études prospectives et 13 ans dans les études rétrospectives). Environ une étude sur cinq avait été réalisée parmi des patients présentant une résistance au traitement ou une réponse sous-optimale à un traitement antérieur.

- Critères d'évaluation primaires :
  - Hospitalisation : RR : 0,82 (IC à 95 % : 0,73 - 0,92 ; 19 études ; n = 49 453), NNT = 18 (IC à 95 % : 12 - 40) ; OR ajusté : 0,84 (IC à 95 % : 0,62 - 1,14 ; 3 études) ;
  - Arrêt du traitement : RR : 0,73 (IC à 95 % : 0,64 - 0,84 ; 16 études), NNT = 8 (IC à 95 % : 6 - 12) ; OR ajusté : 0,82 (IC à 95 % : 0,17 - 3,99 ; 2 études).
- Critères d'évaluation secondaires :
  - Durée d'hospitalisation : différence moyenne standardisée (DMS) [cf. Minerva 2014] de 0,46 (IC à 95 % : -0,08 - 1,01 ; 3 études ; n = 2 587) ;
  - Fréquence d'hospitalisation : *rate ratio* 1,18 (IC à 95 % : 1,03 - 1,35 ; 5 études ; n = 17 747) ;
  - Tentative de suicide ou automutilation : RR : 0,67 (IC à 95 % : 0,43 - 1,05 ; 4 études ; n = 19 700).

Les patients qui sont sous clozapine doivent faire l'objet d'un suivi étroit en raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de cet antipsychotique (cf. ultra). Ce point peut avoir joué un rôle dans les résultats plus favorables vis-à-vis d'autres antipsychotiques atypiques. Des différences d'observance thérapeutique peuvent également avoir faussé les résultats, mais les études disponibles n'ont pas fourni d'informations à ce sujet.[7]

Au vu des possibles effets indésirables graves (cf. ultra), la clozapine doit être **réservée** aux patients atteints de schizophrénie résistante au traitement et aux patients schizophrènes qui présentent de graves effets indésirables neurologiques impossibles à traiter lors de la prise d'autres antipsychotiques (RCP).

Effets indésirables

- Les études randomisées portant sur le traitement antipsychotique d'entretien présentent souvent un **risque élevé de biais** sur le plan de la sécurité, en raison de l'absence de déclaration systématique des effets indésirables.[1,2] Il convient d'interpréter les résultats avec toute la réserve qui s'impose, surtout pour ce qui concerne les effets indésirables rares ou de survenue tardive. Pour en savoir plus sur les effets indésirables des antipsychotiques, voir la rubrique 10.2 du Répertoire.
- Un traitement antipsychotique d'entretien induit un risque accru de **sédation** par rapport au placebo.[1] Cet effet indésirable disparaît habituellement lorsque l'antipsychotique est arrêté ou lorsque la dose est réduite.[9,10] Il n'existe pas de preuves concluantes d'éventuelles différences entre les antipsychotiques, et les préparations dépôt ne semblent ni plus ni moins sédatives que leurs équivalents oraux. Les études en question présentent un risque de biais modéré à élevé.[2]

  - Antipsychotiques *vs* placebo[1], résultats après 1 an, preuves de certitude non communiquée : 11 % *vs* 7 % des patients (RR : 1,78 ; IC à 95 % : 1,25 - 2,53 ; 9 études ; n = 1 844)
  - Antipsychotiques *vs* antipsychotiques (études comparatives directes)[2] :
    - Plus de sédation avec l'halopéridol oral qu'avec la rispéridone orale ; pas de différence entre l'halopéridol et les autres antipsychotiques (risque de biais modéré à élevé).
    - Moins de sédation avec l'aripiprazole oral qu'avec l'olanzapine orale et plus de sédation avec la quétiapine orale qu'avec la rispéridone dépôt (risque élevé de biais) ; pas de différence pour les autres comparaisons étudiées des différents antipsychotiques atypiques.
  - Préparation dépôt *vs* préparation orale[2] : pas de différence pour l'halopéridol, le flupentixol, l'olanzapine ; pas de données pour les autres molécules.

- Un traitement antipsychotique d'entretien peut provoquer des **effets indésirables extrapyramidaux** (parkinsonisme, akathisie, akinésie, dystonie, dyskinésie tardive).[1] Le risque est dose-dépendant.[10] Selon des études randomisées comparatives, le risque d'effets indésirables extrapyramidaux est généralement plus élevé lors d'un traitement d'entretien avec l'halopéridol qu'avec d'autres antipsychotiques atypiques, mais les études présentent un risque élevé de biais. Il n'existe pas de preuves concluantes concernant d'éventuelles différences entre les différents antipsychotiques atypiques, et les préparations dépôt ne semblent pas différer de leurs équivalents oraux.[2]

- Antipsychotiques *vs* placebo[1], résultats après 1 an, preuves de certitude non communiquée :
  - Plus de risque d'utiliser (au moins une fois) un médicament antiparkinsonien : 23 %*vs* 17 % (RR : 1,37 ; IC à 95 % : 1,06 - 1,78 ; 9 études ; n = 1 733) ;
  - Plus de risque de développer au moins un type de mouvements anormaux : 12 %*vs* 6 % (RR : 1,55 ; IC à 95 % : 1,17 - 2,05 ; 16 études ; n = 3 126) ;
  - Pas de différence en termes de survenue de dyskinésie : 2 %*vs* 2 % (RR : = 0,69 ; IC à 95 % : 0,37 - 1,27 ; 13 études ; n = 2 399).
- Antipsychotiques *vs* antipsychotiques (études comparatives directes)[2]:
  - Plus de risque d'utiliser (au moins une fois) un médicament antiparkinsonien avec l'halopéridol qu'avec l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et le sertindole (risque élevé de biais) ; pas de données pour les comparaisons avec les autres antipsychotiques atypiques.
  - Plus de risque d'utiliser (au moins une fois) un médicament antiparkinsonien avec l'olanzapine qu'avec la rispéridone selon une étude de très petite envergure (n = 42, risque modéré de biais) ; pas de différence pour les autres comparaisons étudiées entre les différents antipsychotiques atypiques.
- Préparation dépôt *vs* préparation orale[2] : en ce qui concerne le risque d'utiliser (au moins une fois) un médicament antiparkinsonien, aucune différence n'est observée entre l'aripiprazole, l'halopéridol, l'olanzapine et la rispéridone (risque modéré de biais) ; pas de données pour les autres molécules.

La possibilité de **dyskinésie tardive** a été décrite avec tous les antipsychotiques. D'après l'ADR Checker de Martindale, elle est fréquente (« *common* ») avec l'halopéridol, peu fréquente (« *uncommon* ») avec les autres antipsychotiques et très rare avec la clozapine (« *rare* »). Cet effet indésirable est trop peu survenu dans les études randomisées sur le traitement d'entretien pour permettre une bonne estimation du risque, qui nécessite dès lors des études (observationnelles) assorties d'un plus long suivi.[2] Pour en savoir plus sur les mouvements anormaux induits par les antipsychotiques, voir les Folia d'avril 2021.

- Les antipsychotiques ont un effet défavorable sur les **paramètres métaboliques** (poids, tension artérielle, lipidémie et glycémie).[11] L'olanzapine (et aussi la clozapine, cf. ultra) donne vraisemblablement davantage de prise de poids, d'hyperglycémie et d'hyperlipidémie que les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clairement établi que cela entraîne une incidence accrue de diabète.[10] Les directives recommandent une surveillance régulière des paramètres métaboliques pendant le traitement avec tout antipsychotique, et ce, quel que soit l'âge du patient. Dans ce contexte, un bon échange d'informations entre le généraliste et le psychiatre est essentiel.[5,6]

Selon la directive de la *Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie* sur la schizophrénie (2012)[5], un contrôle est indiqué avant le début du traitement, 6 semaines et 3 mois après le début du traitement, puis une fois par an, quel que soit l'âge du patient. Les paramètres à surveiller sont le poids, la taille et le tour de taille, la glycémie à jeun, le cholestérol HDL et LDL, les triglycérides, la tension artérielle et le pouls. Les patients qui reçoivent un antipsychotique pour la première fois, les enfants et les adolescents, ainsi que les patients présentant une prise de poids considérable liée à l'antipsychotique, doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Les essais randomisés indiquent que les antipsychotiques donnent davantage de **prise de poids** que le placebo pendant le traitement d'entretien.[1] Les données issues d'études comparant divers antipsychotiques suggèrent quelques différences, mais les preuves sont limitées et non univoques.[2] Nous ne disposons pas de preuves suffisantes pour d'éventuelles différences entre les préparations dépôt et leurs équivalents oraux.[2]

- Antipsychotiques *vs* placebo[1], résultats après 1 an, preuves de certitude non communiquée : risque accru de prise de poids : 10 % *vs* 7 % (RR : 1,80 ; IC à 95 % : 1,17 - 2,77 ; 14 études ; n = 3 394).
- Antipsychotiques *vs* antipsychotiques (études comparatives directes)[2]:
  - Moins de prise de poids avec l'halopéridol oral qu'avec la quétiapine orale (- 2,93 kg, risque élevé de biais) et avec l'halopéridol dépôt qu'avec la palipéridone dépôt (- 3,93 kg, risque modéré de biais) ; pas de différence ou pas de données pour l'halopéridol par rapport aux autres antipsychotiques atypiques.
  - Plus de prise de poids avec l'olanzapine orale qu'avec la rispéridone orale (2,16 kg, risque modéré de biais) : moins de prise de poids avec l'aripiprazole oral qu'avec l'olanzapine orale (- 4,59 kg, risque modéré de biais) : moins de prise de poids avec la quétiapine orale qu'avec la rispéridone dépôt (- 1,25 kg, risque modéré de biais) ; pas de différence ou pas de données pour les autres antipsychotiques atypiques étudiés.
- Préparation dépôt *vs* préparation orale[2] : plus de prise de poids avec l'aripiprazole oral qu'avec l'aripiprazole dépôt, la différence étant statistiquement significative, mais faible (0,78 kg en moyenne, risque modéré de biais) ; pas de différence pour l'olanzapine et la rispéridone ; pas de données pour les autres molécules.

- Les antipsychotiques sont la première cause **d'hyperprolactinémie d'origine médicamenteuse**.[9] L'hyperprolactinémie peut donner lieu à des effets indésirables gênants, tels que la galactorrhée, la gynécomastie et l'impuissance. Les études contrôlées par placebo fournissent cependant peu d'informations concernant l'effet des antipsychotiques sur la prolactinémie.[2] Les études disponibles ont montré une augmentation de la concentration de prolactine pour la palipéridone, mais pas pour l'aripiprazole, l'olanzapine, l'halopéridol et la cariprazine (pas de données pour les autres antipsychotiques disponibles en Belgique). Les préparations dépôt d'aripiprazole et de rispéridone semblaient produire un peu moins d'augmentation de la prolactinémie que leurs équivalents oraux, mais la pertinence clinique de ces différences n'est pas claire. Aucune des études n'a fourni d'informations quant à la survenue d'effets indésirables dus à une concentration accrue de prolactine.
  Quelques études observationnelles à grande échelle ont relevé une association positive entre l'utilisation d'antipsychotiques et le cancer du sein chez la femme.[12,13] L'éventuel lien de cause à effet et le rôle de la prolactine doivent faire l'objet d'études complémentaires.
- Un **allongement de l'intervalle QT** a été décrit pour plusieurs antipsychotiques et peut être associé à des tachycardies ventriculaires d'issue potentiellement fatale [voir le Répertoire, Introduction, rubrique 6.2.2.]. Ce critère d'évaluation est trop peu rapporté dans les études randomisées pour tirer des conclusions sur ce risque dans le cas d'un traitement antipsychotique d'entretien pour la schizophrénie.[2] Pour en savoir plus sur le risque d'allongement de l'intervalle QT associé aux antipsychotiques et les facteurs de risque individuels, voir le Répertoire, Introduction, rubrique 6.2.2.
  Les méta-analyses de RCT mentionnées ci-dessus ne fournissent pas d'informations sur le risque de **mortalité cardiovasculaire**. D'après une étude rétrospective à grande échelle publiée en 2009, l'incidence de mort subite d'origine cardiaque est deux fois plus élevée chez les utilisateurs d'antipsychotiques que chez les non-utilisateurs, et le risque augmente avec la dose [cf. Folia de juin 2009].[5] Les résultats d'études observationnelles plus récentes parmi des patients atteints de schizophrénie sont toutefois rassurants : les patients qui sont sous une dose faible à moyenne d'antipsychotiques en traitement d'entretien sont exposés à un moindre risque de décès cardiovasculaire que les patients sans traitement d'entretien.[14-17] Faute d'informations concernant des facteurs hygiéno-diététiques, comme le tabagisme et le régime alimentaire, une confusion résiduelle ne peut être exclue dans ces études.[16]

  – Mortalité cardiovasculaire dans une étude de cohorte avec un suivi de 5 ans[14,15] sous une faible dose d'antipsychotiques *vs* aucun traitement : HR ajusté : 0,61 (IC à 95 % : 0,43 - 0,87) ; HR ajusté pour une dose moyenne : 0,73 (IC à 95 % : 0,53 - 0,99) ; HR ajusté pour une dose élevée : 1,00 (IC à 95 % : 0,73 - 1,38).
  – Mortalité cardiovasculaire dans une étude de cohorte avec suivi de 20 ans[16,17] comparant l'utilisation d'antipsychotiques *vs* la non-utilisation : HR ajusté : 0,62 (IC à 95 % : 0,57 - 0,67).

- Lorsqu'un patient ne présente pas d'effets indésirables importants pendant le traitement aigu, il semble logique de poursuivre cet antipsychotique pendant le traitement d'entretien.[2]
- La schizophrénie se caractérise par une **mortalité totale** plus élevée par rapport à d'autres affections psychiatriques. La mesure dans laquelle l'utilisation d'antipsychotiques y joue un rôle reste sujette à discussion.[18] Selon une revue Cochrane, une année de traitement d'entretien chez un patient atteint de schizophrénie n'induit pas un plus grand risque de décès que le placebo. La majorité des études randomisées ne rapportent toutefois pas de données de mortalité ; l'éventualité d'un biais ne peut donc pas être exclue.[1] Les études observationnelles trouvent un risque de mortalité totale moindre en cas de traitement antipsychotique d'entretien qu'en cas d'absence de traitement d'entretien.[16,18] Une confusion résiduelle ne peut être exclue.

  – Revue Cochrane de RCT[1] : mortalité totale après 7 à 12 mois de traitement par antipsychotiques : RR : 0,35 ; IC à 95 % : 0,11 - 1,12 (15 études ; n = 3 273 ; preuves de certitude non communiquée).
  – Pas d'informations relatives à la mortalité totale dans la méta-analyse de Schneider-Thoma.[2]
  – Revue systématique de 20 études (RCT, études de cohortes et études cas-témoins) avec un suivi supérieur à un an[18]
    - Cause de décès (mentionnée dans 13 études) : 15,7 % des décès survenus pendant le traitement antipsychotique d'entretien sont dus à une cause cardiovasculaire ; 6,7 % des décès surviennent par suicide.
    - Compte tenu de la grande hétérogénéité, seules 4 études (toutes de cohortes, suivi de 5 à 11 ans) ont pu être intégrées dans la méta-analyse pour le critère d'évaluation de mortalité. Le risque est moins élevé avec un traitement par antipsychotiques que sans traitement (RR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,46 - 0,76).
    - On ne dispose pas de données suffisantes sur la durée et la dose d'exposition pour une analyse de la corrélation avec la mortalité.
  – Mortalité totale sur 20 ans dans une étude de cohorte rétrospective finlandaise[16] : 27,5 % avec antipsychotiques *vs* 46,2 % sans antipsychotiques, HR ajusté : 0,48 (IC à 95 % : 0,46 - 0,51).

- La **clozapine** est un médicament doté d'une marge thérapeutique-toxique étroite et le traitement exige un suivi étroit du patient [cf. rubrique 10.2.4 du Répertoire]. La clozapine peut provoquer une agranulocytose (RCP). D'après une méta-analyse d'études observationnelles, la clozapine induit un moindre risque de symptômes extrapyramidaux, mais un risque accru d'effets

indésirables métaboliques tels qu'une prise de poids et un diabète de type 2, ainsi qu'une tension artérielle augmentée.[7,8] Rien n'indique que la mortalité diffère par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques. Toutefois, la méta-analyse ne pouvant inclure qu'un faible nombre d'études par critère d'évaluation, un biais ne peut être exclu. En outre, d'autres facteurs de confusion ne peuvent être exclus.

Une méta-analyse de 63 études de cohortes prospectives et rétrospectives[7] a comparé l'efficacité et la sécurité de la **clozapine par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques** après un suivi d'une durée moyenne de 19 mois. Environ une étude sur cinq avait été réalisée parmi des patients présentant une résistance au traitement ou une réponse sous-optimale à un traitement antérieur.

Critères d'évaluation secondaires de sécurité :
- Symptômes extrapyramidaux ou utilisation d'anticholinergiques (7 études ; n= 9 734) : RR : 0,64 (IC à 95 % : 0,41 - 0,996) ;
- Poids corporel (9 études ; n = 725) : différence moyenne de 1,70 kg (IC à 95 % : 0,31 - 3,08 kg) ;
- Triglycérides (7 études ; n = 725) : différence moyenne de 11,66 mm/dl (IC à 95 % : 2,93 - 20,38) ;
- Diabète de type 2 (5 études ; n = 5 539) : RR : 1,78 (IC à 95 % : 1,23 - 2,57) ; NNH : 27 (IC à 95 % : 13 - 90) ;
- Tension artérielle (3 études ; n = 437) : différence moyenne de tension systolique de 2,22 mmHg (IC à 95 % : 0,15 - 4,28) ; différence moyenne de tension diastolique de 1,92 mmHg (IC à 95 % : 0,03 - 3,81) ;
- Décès (5 études ; n = 45 272) : RR : 0,92 (IC à 95 % : 0,71 - 1,19).

La constipation sévère associée à la clozapine est dose-dépendante et rare, mais elle peut avoir des conséquences fatales si elle n'est pas traitée à temps.[19,20]
Lorsque la clozapine est, pour l'une ou l'autre raison, arrêtée plus de 2 jours, et qu'elle doit être réinstaurée, ceci doit être fait progressivement afin d'éviter de graves effets indésirables cardiaques [cf. Folia de septembre 2022].
Pour en savoir plus sur les effets indésirables de la clozapine, voir la rubrique 10.2.4. du Répertoire.

Durée du traitement

- Les études randomisées impliquant un **traitement durant plus d'un an et jusqu'à trois ans au maximum** constatent un effet bénéfique du traitement antipsychotique d'entretien sur les récidives, mais les preuves sont plus limitées que pour une durée de traitement plus courte.[1]
- En ce qui concerne l'efficacité sur un **délai supérieur à trois ans**, les seules données disponibles sont issues d'études non randomisées. Les lacunes de ces études sont l'absence d'informations relatives à l'observance thérapeutique et le risque de « *confounding by indication* » (les patients souffrant de maladies graves ont plus de probabilités de suivre un traitement au long cours par antipsychotiques). Les études d'enregistrement menées en Finlande à grande échelle et prévoyant un suivi compris entre 5 et 20 ans ont rapporté que les patients atteints de schizophrénie qui ne se voient pas prescrire d'antipsychotiques sont exposés à un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès par suicide que les patients sous antipsychotiques.[14,16] Une confusion n'est pas à exclure, en particulier dans de telles études d'enregistrement à grande échelle.
- Des recherches évaluant si certains patients tirent profit de l'**arrêt du traitement** sont en cours. Certaines données indiquent qu'une petite minorité des patients qui sont en rémission après un premier épisode de schizophrénie bénéficient possiblement d'une tentative prudente d'arrêt progressif du traitement. Néanmoins, une récidive peut avoir des conséquences graves et les connaissances actuelles ne permettent pas de prédire chez quels patients l'arrêt progressif a des chances de réussir.[4,21]

Conclusion

- Les études randomisées démontrent qu'un traitement antipsychotique d'entretien peut, à court terme, prévenir les récidives chez les patients schizophrènes stables. Ces études se sont moins penchées sur les effets des antipsychotiques sur la qualité de vie du patient ; les résultats disponibles indiquent un avantage modeste en faveur du traitement d'entretien.
- Nous n'avons pas trouvé de preuves concluantes, issues d'études randomisées, de différences cliniquement pertinentes d'efficacité et de sécurité entre les différents antipsychotiques ou entre les préparations dépôt et les préparations orales. Les directives recommandent d'orienter le choix de l'antipsychotique essentiellement en fonction des caractéristiques et des préférences personnelles du patient, des effets indésirables (en particulier les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels et la sédation), de l'observance thérapeutique et du coût.[5,6]
- En cas de problèmes d'observance thérapeutique avec une préparation orale, les directives préconisent d'envisager une préparation dépôt. L'un des inconvénients des préparations dépôt à très longs intervalles de prise est qu'elles ne stimulent pas les contacts réguliers du médecin avec le patient.
- Il s'avère nécessaire de mener des recherches complémentaires sur l'efficacité et la sécurité des antipsychotiques à long terme chez les patients atteints de schizophrénie. Les données de mortalité issues d'études observationnelles sont rassurantes, mais

doivent encore être confirmées. La réalisation de vastes études de cohortes prospectives sur un suivi suffisamment long permettra de mieux comprendre les effets à long terme des antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie. Ces études doivent suffisamment tenir compte de facteurs hygiéno-diététiques qui sont également liés à la morbidité et à la mortalité à long terme, comme le tabagisme, le régime alimentaire et l'activité physique.

- D'autres recherches s'imposent également sur la durée du traitement et sur le profil des patients chez qui l'arrêt du traitement antipsychotique peut être envisagé.

Sources

1 Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.

2 Schneider-Thoma, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2022;399:824-36.

3 NICE Surveillance report, 9 November 2017.https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/surveillance-report-2017-psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-2014-nice-guideline-cg178-4661271325/chapter/Surveillance-decision

4 Goff DC. The pharmacologic treatment of schizophrenia – 2021. JAMA 2021;325:175-6

5 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie_-_startpagina.html

6 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE Clinical guideline CG178, 12 February 2014. https://www.nice.org.uk/guidance/cg178

7 Masuda T, Misawa F, Takse M et al. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation Antipsychotics. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. JAMA Psychiatry doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1702 Published online July 31, 2019.

8 Dubovsky S. Clozapine for schizophrenia in real-world patients. NEJM Journal Watch Psychiatry. 2019, August 16.

9 Martindale ADR checker. Martindale, the complete drug reference. Via Medicines Complete (payant).

10 Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Sixteenth Edition 2016.

11 Jauhar S, Johnstone M, McKenna P. Schizophrenia. Lancet 2022;399:473-86.

12 Rédaction Prescrire. Neuroleptiques: cancers du sein. La Revue Prescrire 2022;42:270.

13 Worst Pills, Best Pills. Some antipsychotics elevate breast cancer risk, a large study confirms. Worst Pills, Best Pills Newsletter, July 2022.

14 Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018;178:149-60. DOI:10.1002/wps.20516

15 Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. American Journal of Psychiatry 2016;173: 600-6. ; doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15050618

16 Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychiatry 2020;19:61-8. doi:10.1002/wps.20699

17 Yager 2020. Long-term safety of antipsychotics in people with schizophrenia. NEJM Journal Watch Psychiatry 2020, January 17.

18 Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2017;47:2217-28.

19 Yukselen T, Seal J, Varma S, Wickham H. Role of primary care in supporting patients who are taking clozapine. Drug and Therapeutics Bulletin 2019;57:42-7.

20 Winckel K, Siskind D. Clozapine in primary care. Australian Prescriber 2017;40:231–6 https://doi.org/10.18773/ austprescr.2017.067

21 UPTODATE 2022 https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect-management

Auditorium

Un nouveau Quiz Médication – Spécial endocrino

Vous souhaitez tester ou renforcer vos connaissances en matière de prescription et de sécurité du médicament dans le domaine de l'endocrinologie? Le septième Quiz Médication - Spécial endocrino est désormais disponible sur notre Auditorium, la plateforme d'apprentissage en ligne du CBIP.

Ce nouveau Quiz Médication est composé d'une dizaine d'études de cas tirés de la pratique. Des questions pertinentes, toutes portant sur différents médicaments courants en lien avec l'endocrinologie vous seront soumises. Quels médicaments peuvent influencer la glycémie ? Ou influencer la fonction thyroïdienne ? Comment prendre en charge certains cas de diabètes spécifiques (diabète gestationnel, diabète chez la personne âgée,…) ? Quels sont les effets indésirables des médicaments utilisés dans ces indications, quel suivi est nécessaire ?

Si la réponse ne vous vient pas tout de suite, vous pouvez lancer à chaque question une recherche dans le Répertoire, en cliquant sur les liens prévus à cet effet. Grâce au nouveau Quiz Médication - Spécial endocrino, vous consoliderez vos connaissances sur la prescription sûre et le bon usage des médicaments en lien avec l'endocrinologie.

Intéressé(e) ? Découvrez dès maintenant le Quiz Médication 7 – Spécial endocrino dans notre Auditorium. Si vous réussissez le module en tant que médecin ou pharmacien, vous obtenez des unités d'accréditation.

Tous nos **e-learning** sont **gratuits et accrédités**. Une fois inscrit, vous avez accès à tous nos modules !
Les études de cas du Quiz Médication ont été développées par la *British Pharmacological Society* et adaptées au contexte belge par le CBIP.

Actualités

Indisponibilité du thiopental : alternatives dans la pratique de l'euthanasie

Le thiopental est utilisé pour pratiquer l'euthanasie. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, ce médicament induit un coma profond et peut dans certains cas déjà provoquer un arrêt respiratoire et le décès. Si après cela, le patient n'est pas encore décédé, un médicament curarisant (« relaxant musculaire ») est ensuite administré, ce qui conduit au décès.

Le thiopental n'étant plus disponible sur le marché belge, la spécialité contenant du thiopental (Thiobarbital B.Braun®) est importée et distribuée en Belgique depuis 2011 grâce à une dérogation. Fin novembre, l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a signalé que cette spécialité n'est plus disponible sur le marché belge en raison d'un arrêt de production. **Après épuisement des stocks chez les grossistes et dans les hôpitaux, il y aura une indisponibilité du thiopental en Belgique dans les prochaines semaines.**

L'AFMPS cherche une solution durable à ce problème et propose, comme alternative, d'importer le thiopental de l'étranger sur base individuelle. Ceci implique des démarches administratives et logistiques supplémentaires pour le médecin prescripteur et le pharmacien délivreur (voir Intro.2.2.12.).

Autre option dans cette situation : le recours au propofol, la seule alternative disponible pour l'induction du coma en euthanasie en cas d'indisponibilité du thiopental. Le propofol est un médicament hospitalier (tout comme les myorelaxants utilisés en euthanasie), mais, dans le contexte de l'euthanasie, il peut également être délivré par un pharmacien d'officine et administré en dehors de l'hôpital. Pour plus d'infos sur le propofol comme alternative au thiopental dans le cadre de l'euthanasie, voir notre article Folia de juillet 2019.

Dans ce contexte de pénurie, la planification et la mise en œuvre d'une euthanasie exigent donc plus que jamais une préparation et une consultation approfondies entre le médecin et le pharmacien sur les médicaments à utiliser et leurs modalités de délivrance.

Lu pour vous

Restrictions de prescription des anti-JAK dans les maladies inflammatoires chroniques en raison d'effets indésirables graves

Les inhibiteurs de Janus kinases (anti-JAK) sont des inhibiteurs de protéines kinases dont les indications autorisées sont la dermatite atopique, certains types d'arthrite, la colite ulcéreuse et la pelade (alopecia areata).

L'année dernière, une DHPC signalait que le tofacitinib, un anti-JAK, était associé à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires graves et de tumeurs malignes, en comparaison avec les inhibiteurs du TNF, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Suite à cela, le tofacitinib ne pouvait être utilisé qu'en l'absence de traitement alternatif approprié dans les situations suivantes : ≥65 ans, risque accru d'événements cardiovasculaires graves (par exemple, infarctus du myocarde, AVC), fumeurs actuels ou anciens fumeurs, risque accru de cancer.

De nouvelles données sur le tofacitinib confirment le risque accru d'effets indésirables graves par rapport aux inhibiteurs du TNF : problèmes cardiovasculaires graves, thromboembolie veineuse, cancer, infections graves et mortalité. Des données préliminaires sur le baricitinib, un autre anti-JAK, utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, suggèrent également une augmentation de problèmes cardiovasculaires et de thromboembolies veineuses. Aujourd'hui, l'EMA, l'agence européenne des médicaments, recommande des mesures pour réduire ces risques. Les nouvelles mesures s'appliquent à tous les anti-JAK (abrocitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib) et aux différentes maladies inflammatoires chroniques pour lesquelles ils sont autorisés.

Les mesures :

- Les anti-JAK ne peuvent être utilisés chez certains patients qu'en l'absence de traitement alternatif approprié. Il s'agit des patients âgés de 65 ans et plus, des patients à risque accru d'événements cardiovasculaires graves (par exemple, infarctus du myocarde, AVC), des patients à risque accru de cancer et des fumeurs actuels ou des anciens fumeurs.
- La prudence est requise chez les patients présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse. Chez les patients présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse, de cancer ou de maladie cardiovasculaire, une diminution de la posologie peut être souhaitable, en fonction de l'anti-JAK utilisé, de l'indication et du facteur de risque spécifique.

Les RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) seront mis à jour en tenant compte des nouvelles recommandations et mises en garde.

Lu pour vous

Le buzz autour du lécanemab chez les patients Alzheimer au stade précoce: des attentes qu'il faut tempérer

Messages clés

- **Le lécanemab est un anticorps monoclonal dirigé contre la bêta-amyloïde (Aβ). Il ralentit le déclin cognitif et fonctionnel, par rapport au placebo, chez les patients Alzheimer au stade précoce, mais l'effet est limité.[1] La pertinence clinique de cet effet est incertaine et a même été remise en question dans des analyses parues dans le Lancet[2] et le BMJ[3].**
- Les patients du groupe lécanemab ont été plus nombreux à présenter des **effets indésirables (graves)** que les patients du groupe placebo. Il s'agissait notamment de réactions liées à la perfusion, d'œdèmes cérébraux et de micro et macrohémorragies cérébrales.[1]
- Le lécanemab **n'a pas été évalué par des autorités sanitaires et n'est commercialisé dans aucun pays** (situation au 15/12/22).
- Le fait que la médecine n'a jusqu'à présent trouvé aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer ne doit pas être utilisé comme argument pour répandre de faux espoirs parmi les patients et les aidants-proches. **Davantage d'études sont nécessaires, menées à plus long terme, pour savoir si le rapport bénéfice/risque du lécanemab est favorable**.

En quoi cette étude est-elle importante?

- **Le besoin d'un traitement capable de ralentir significativement, voire de guérir, la maladie d'Alzheimer est grand**. Un tel traitement n'est pas disponible actuellement.
- **Beaucoup d'espoir a été placé dans les traitements ciblant la protéine bêta-amyloïde (Aβ), sans qu'aucune percée n'ait été réalisée jusqu'à présent.** Voir aussi les Folia de mai 2016, où nous avons expliqué pourquoi les défis en matière de développement de médicaments cliniquement efficaces restent majeurs.

> - Aucun bénéfice clinique n'a été trouvé dans des études antérieures ayant évalué des **modulateurs de la bêta- et gamma-sécrétase** (dont le sémagacestat, le tarenflurbil) et des **anticorps monoclonaux anti-Aβ** (dont le bapineuzumab, le solanézumab) chez des patients atteints d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer [voir Folia mai 2016].
> - Deux études avec l'aducanumab (anticorps monoclonal anti-Aβ) chez des patients Alzheimer au stade précoce ont donné des résultats contradictoires et ont été arrêtées prématurément en raison de leur futilité. L'aducanumab a été autorisé - de manière très controversée (sur la base d'analyses a posteriori des deux études précitées) - par la FDA, l'agence américaine du médicament [voir Folia de juillet 2021], mais a été refusé par l'EMA, l'agence européenne du médicament.
> - Le ganténérumab (anticorps monoclonal anti-Aβ) a donné des résultats décevants dans deux études de phase 3 (communiqué Roche du 14/12/22).

- **Le lécanemab est un autre anticorps monoclonal anti-Aβ.** Son effet sur le déclin cognitif et fonctionnel a été évalué dans l'**étude CLARITY AD**. Les résultats ont été récemment publiés dans le ***New England Journal of Medicine***.

Conception de l'étude et critères d'évaluation

- **Étude de phase 3 en double aveugle, contrôlée par placebo, sponsorisée par l'industrie** (n=1 795, âge moyen 71 ans) chez des patients **Alzheimer au stade précoce** (38% avec une démence légère due à la maladie d'Alzheimer ; 62% avec un déclin cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer). Le score moyen à l'échelle CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) au début de l'étude était de 3,2 (concernant cette échelle, voir le point « critère d'évaluation primaire »).
- Les patients avaient reçu du lécanemab (10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines) ou un placebo pendant **18 mois**.
- **Critère d'évaluation primaire**: variation du score à l'échelle CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) à 18 mois. Cette échelle (de 0 à 18) mesure la sévérité des symptômes dans plusieurs domaines cognitifs et fonctionnels. Plus le score est élevé, plus le trouble est important; un score de 0,5 à 6 indique un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.
- **Critères d'évaluation secondaires**: variation de la charge amyloïde évaluée par TEP, variation du score à d'autres échelles mesurant les capacités cognitives et/ou fonctionnelles (ADAS-cog, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL).

Profil d'efficacité et d'innocuité

- **Critère d'évaluation primaire**: à 18 mois, le score CDR-SB s'était moins détérioré dans le groupe lécanemab (+1,21 point) que dans le groupe placebo (+1,66 point). La différence dans la variation du score est de -0,45 sur une échelle de 0 à 18, une différence statistiquement significative (IC à 95% de -0,67 à -0,23).[1]
- Il y avait également une différence statistiquement significative dans la variation des scores entre les groupes en ce qui concerne les **critères d'évaluation secondaires**, à chaque fois en faveur du lécanemab.[1]

  - Score ADAS-cog14 : différence de -1,44 (IC à 95% de -2,27 à -0,61) *(échelle de 0-90*)
  - Score ADCOMS : différence de -0,050 (IC à 95% de -0,074 à -0,027) *(échelle de 0-1,97)*
  - Score ADCS-MCI-ADL : différence de 2,0 (IC à 95% de 1,2 à 2,8) *(échelle de 0-53).*

- **Effets indésirables** (lécanemab versus placebo)[1]:
  - **Réactions liées à la perfusion**: 26,4% (sévères dans 1,2% des cas) contre 7,4% (sévères dans 0% des cas).
  - **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant un œdème (ARIA-E)**: 12,6% (symptomatiques dans 2,8% des cas, les principaux symptômes étant des céphalées, des troubles visuels et une confusion) contre 1,7% (symptomatiques dans 0% des cas).
  - **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant des microhémorragies et une hémosidérose (ARIA-H)**: 17,3% (symptomatiques dans 0,7% des cas, le principal symptôme étant des vertiges) contre 9,0 % (symptomatiques dans 0,2% des cas).
  - **Microhémorragies cérébrales**: 14% contre 7,6%.
  - **Macrohémorragies cérébrales**: 0,6% contre 0,1%.
  - Les patients du groupe lécanemab ont été plus nombreux à **abandonner** le traitement en raison d'effets indésirables: 7% contre 3%.

Quelques réflexions

- Parmi les **limites de l'étude CLARITY-AD**, citons:
  - la durée limitée de l'étude: 18 mois (un suivi en protocole ouvert est en cours);
  - un taux d'abandon assez élevé (17,2%);
  - plusieurs obstacles ayant entravé la conduite de l'étude pendant la pandémie de COVID-19 (notamment des doses manquées, des évaluations retardées).
- L'étude a utilisé le **score CDR-SB comme critère d'évaluation primaire** : à 18 mois, la différence était de -0,45 sur une échelle de 0 à 18 par rapport au placebo. Les résultats des autres échelles ont également montré des différences absolues minimes dans les scores. La différence minimale cliniquement pertinente sur le score CDR-SB n'a pas été définie à l'heure actuelle.[1] L'éditorial du Lancet[2] indique que la différence doit probablement être plus importante pour pouvoir être qualifiée de cliniquement pertinente.

  L'éditorial du Lancet[2] fait référence à une étude de 2019 qui suggère que la différence minimale doit être de 0,98 (patients présentant un déclin cognitif léger dont on présumait qu'il était dû à la maladie d'Alzheimer) ou 1,63 (patients présentant une forme légère de la maladie d'Alzheimer) pour être cliniquement pertinente.

- **La pertinence clinique de l'effet du lécanemab dans l'étude CLARITY-AD est incertaine et elle est même remise en question dans un éditorial du Lancet[2] et un communiqué du BMJ[3]**. Davantage d'études sont nécessaires, menées à plus long terme, pour pouvoir répondre à la question de savoir si le lécanemab est vraiment un *game-changer* comme le suggèrent de nombreux communiqués dans les médias, et pour savoir si son rapport bénéfice/risque est favorable.[1,2] Des études sont en cours qui cherchent notamment à déterminer si le lécanemab permet de prévenir la démence chez les patients ayant des dépôts amyloïdes, en l'absence de symptômes.
- **La conclusion des Folia de juillet 2021 s'applique également ici:** le fait que la médecine n'a trouvé jusqu'à présent aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer n'est pas un argument pour exposer les patients à des traitements qui ont une efficacité douteuse et des effets indésirables potentiellement graves.

Sources

1 van Dyck CH, Swanson CJ et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. NEJM, 29 november 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2212948

2 Editorial. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. The Lancet 2022;400:1899 (3/12/22). DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02480-1

3 Mahase E. Lecanemab trial finds slight slowing of cognitive decline, but clinical benefits are uncertain. News. BMJ 2022;379:o2912 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o2912) Published: 01 December 2022

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments décembre 2022

Nouveaux médicaments en médecine spécialisée
- isoprénaline en perfusion (Isoprenaline HCl Macure®): bradycardie
- lorazépam injectable (Lorazépam Macure®): prémédication (avant anesthésie/chirurgie) ou anxiété
- sufentanil sublingual (Dzuveo®): douleurs

Nouveaux médicaments en oncologie
- bréxucabtagène autoleucel (Tecartus® ▼): lymphomes à cellules du manteau et leucémie aiguë lymphoblastique

Nouvelles formulations
- dabigatran (Pradaxa®): granulés enrobés

Retours sur le marché
- flurazépam (Staurodorm®) : troubles du sommeil

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- camphre + menthol + térébenthine à usage cutané (Algis-Spray®)
- daltéparine (Fragmin®)
- dipyridamole (Dipyridamole EG®)
- dompéridone suspension (Motilium® suspension)

Remboursements
- dapagliflozine (Forxiga®)
- tralokinumab (Adtralza®)

▼: 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 nouveautés médicamenteuses de ce mois de décembre prennent en compte les commercialisations portées à notre connaissance jusqu'au 24 novembre. Les nouveautés signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de janvier.

Nouveautés en médecine spécialisée

isoprénaline pour perfusion (Isoprénaline HCl Macure®)

Une spécialité à base d'**isoprénaline pour perfusion** est de nouveau disponible sur le marché belge (**Isoprénaline HCl Macure®** , chapitre 1.8.4.2) pour le traitement à court terme de **certains types de bradycardies** (synthèse du RCP).[1] Une autre spécialité à base d'isoprénaline, commercialisée en Belgique depuis longtemps (Isuprel®), a été retirée du marché en juillet 2022.

Coût : 141,11€ pour 5 flacons, non remboursé au 1er décembre 2022.

lorazépam injectable (Lorazépam Macure®)

Une spécialité à base de **lorazépam injectable i.m./i.v.** (**Lorazépam Macure®,** chapitre 10.1.1.) est à nouveau disponible sur le marché belge avec pour indications (synthèse du RCP) :
- la **prémédication**, avant des interventions chirurgicales ou avant des procédures diagnostiques,
- le **traitement symptomatique de l'anxiété** et de la tension pathologiques chez des patients incapables de prendre le médicament par voie orale pour certaines raisons.

L'administration intraveineuse lente de lorazépam constitue aussi une option pour arrêter les convulsions en cas de crises tonico-cloniques qui se prolongent plus de 5 minutes. **L'épilepsie n'est pas reprise dans les indications de cette spécialité**.

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont similaires à ceux des benzodiazépines.
- Autres interactions : L'utilisation concomitante de scopolamine est également déconseillée car cette association peut entraîner une augmentation de l'incidence de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

- La prudence est de mise lors d'administration de lorazépam injectable à des patients qui présentent un état de mal épileptique. Du matériel de réanimation adéquat doit être disponible.
- Dès que la symptomatologie aiguë est contrôlée, le patient doit recevoir un traitement approprié pour l'affection sous-jacente. L'utilisation de comprimés de lorazépam peut être envisagée si un traitement supplémentaire par des benzodiazépines est nécessaire.[2]

Coût : 89,70 € pour 10 ampoules, ce qui est beaucoup plus cher que la spécialité précédemment disponible ; non remboursé au 1er décembre 2022.

sufentanil sublingual (Dzuveo®)

Le sufentanil sublingual (**Dzuveo®** **,** chapitre 8.3.1, stupéfiant, usage hospitalier) a pour indication le traitement des **douleurs aiguës modérées à sévères** (synthèse du RCP).
Une autre spécialité à base de sufentanil sublingual (Zalviso®) avait déjà été commercialisée entre 2016 et 2021 pour le traitement des douleurs post-opératoires uniquement.
Le Dzuveo® a fait l'objet d'études d'efficacité en post-opératoire de chirurgies abdominales et orthopédiques. Il s'est avéré plus efficace que le placebo pour diminuer la douleur ou le recours à un antalgique de secours. Il n'a **pas été évalué dans d'autres situations de douleurs qu'en post-opératoire**, alors que son indication selon le RCP est beaucoup plus large.
Son profil d'innocuité est celui des opioïdes puissants.
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.
Le RCP mentionne explicitement qu'il **doit être réservé à un usage en milieu hospitalier** ou disposant de matériel de réanimation en raison du risque d'effets indésirables. Il doit être administré par du personnel soignant expérimenté dans le traitement par opioïdes, sous monitoring, pour une durée maximale de 48h.
Commentaire du CBIP
Bien que son indication soit large (douleurs modérées à sévères), le sufentanil sublingual est un **morphinique puissant**, assimilé aux stupéfiants qui n'est **pas destiné à un usage en ambulatoire**.

Innocuité

Son profil d'innocuité est celui des opioïdes puissants. Il présente en outre les interactions suivantes:

- Le sufentanil est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Augmentation du risque de bradycardie et d'hypotension en cas d'utilisation concomitante de bêta-bloquant ou d'inhibiteur calcique.[3]

Coût : 66€ pour 5 comprimés, non remboursé au 1er décembre 2022.

Nouveautés en oncologie

bréxucabtagène autoleucel (Tecartus®▼): lymphomes à cellules du manteau et leucémie aiguë lymphoblastique

Le **bréxucabtagène autoleucel** (**Tecartus®▼** , chapitre 13.3.2., médicament orphelin, usage hospitalier) est une nouvelle immunothérapie cellulaire, dite CAR-T, à base de lymphocytes T autologues génétiquement modifiés. Il a pour indication le traitement de certains patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou récidivant, ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) réfractaire ou récidivante. (synthèse du RCP).

Innocuité

Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont similaires à ceux des autres thérapies dites CAR-T.
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.[4]

Coût : 381.600€, remboursé en a !

Nouvelles formulations

dabigatran (Pradaxa®)

Le **dabigatran (Pradaxa® , chapitre 2.1.2.1.2.)** est maintenant disponible en **granulés enrobés** pour le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire chez les enfants et les adolescents (voir également Folia de Septembre 2021). Le dabigatran en granulés enrobés peut être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans, dès qu'il est capable d'avaler des aliments mous. La dose de dabigatran en granulés enrobés dépend du poids et de l'âge de l'enfant (voir RCP). Ils doivent être mélangés exclusivement à du jus de pomme ou aux aliments mous conformément aux instructions d'utilisation du RCP. Ils ne doivent pas être mélangés à du lait ou à des produits laitiers.[5] Une solution buvable adaptée au traitement des nourrissons de moins de 12 mois est également autorisée et sera commercialisée ultérieurement.

Retours sur le marché

flurazépam (Staurodorm®)

Le flurazépam est de retour sur le marché. Il était en interruption de commercialisation depuis juin 2021. Pour la prise en charge des insomnies, la place des benzodiazépines est très limitée. Si on décide d'en prescrire, le flurazépam n'est pas un premier choix. Il vaut mieux privilégier les benzodiazépines à durée d'action courte ou intermédiaire.

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Les suppressions de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 25 novembre. Les changements signalés après cette date seront repris dans le premier Weekly Folia du mois de janvier.

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.

camphre + menthol + térébenthine à usage cutané (Algis-Spray®)

L'association de camphre, menthol et térébenthine à usage cutané n'est plus commercialisée. L'efficacité des préparations utilisées pour le traitement des traumatismes et affections veineuses superficielles n'est pas démontrée.

daltéparine (Fragmin®)

La daltéparine n'est plus commercialisée. D'autres héparines de bas poids moléculaire sont disponibles pour le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

dipyridamole (Dipyridamole EG®)

Le dipyridamole n'est plus commercialisé. Il a longtemps été utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique en prévention thrombo-embolique. Il n'était presque plus utilisé, en particulier depuis la disparition de l'association fixe de dipyridamole à libération prolongée et d'acide acétylsalicylique en décembre 2018.
Son indication actuelle selon le RCP était limitée à la prévention thrombo-embolique chez les patients porteurs de prothèse valvulaire, en association avec un antagoniste de la vitamine K. Dans cette indication, l'efficacité des antagoniste de la vitamine K est mieux démontrée et l'usage du dipyridamole avait été abandonné.

dompéridone suspension (Motilium® suspension)

La dompéridone en suspension n'est plus commercialisée. La forme sublinguale reste disponible pour l'adulte : la dompéridone est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg. Voir Répertoire pour plus d'infos sur le traitement symptomatique des nausées et vomissements.

Remboursements

dapagliflozine (Forxiga®)

La dapagliflozine est maintenant remboursée en a ! chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique indépendamment de la présence d'un diabète de type 2, s'ils présentent un taux de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73m^2 et une albuminurie ≥ 200 mg/g, sans diabète de type 1 (voir formulaire de demande).
Des études montrent un effet bénéfique de certaines gliflozines dans l'insuffisance rénale, aussi bien chez des patients diabétiques que non-diabétiques (voir Folia février 2021).

tralokinumab (Adtralza®▼)

Le tralokinumab est le deuxième inhibiteur d'interleukine remboursé en b ! pour le traitement de la dermatite atopique sévère non contrôlée de l'adulte. Voir critères de remboursement, données d'efficacité et de sécurité.

Sources

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

Sources spécifiques

1 Isoprénaline HCl Macure®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Lorazépam Macure®, Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Dzuveo®- Résumé des Caractéristiques du Produit
4 Tecartus®, Résumé des Caractéristiques du Produit
5 Pradaxa®, Résumé des Caractéristiques du Produit

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.