FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2023

FOCUS

Évaluation gériatrique chez les personnes âgées atteintes d'un cancer : impact sur le choix thérapeutique et les effets indésirables

Une évaluation gériatrique chez les personnes âgées atteintes d'un cancer incurable permet de réduire le nombre d'effets indésirables graves pour une survie identique.

Vaccination antipneumococcique des enfants : avis révisé du CSS suite à l'extension d'indication du PCV15

Le Conseil Supérieur de la Santé considère le PCV13 (le vaccin distribué gratuitement par les communautés) et le PCV15 (récemment autorisé pour la vaccination des enfants) comme des options équivalentes pour la vaccination antipneumococcique des enfants.

L'importance de corriger certains biais : l'exemple de la mortalité liée aux inhibiteurs de la pompe à protons

De nouvelles données ne montrent pas de lien entre la prise régulière d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et une surmortalité, excepté pour les décès d'origine rénale.

La finérénone, un complément à l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique associée au diabète de type 2

Les études sur la finérénone, le premier antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, montrent des résultats encourageants chez des patients en insuffisance rénale chronique, pour l'instant uniquement chez des patients atteints de diabète de type 2.

LU POUR VOUS

Vaccins COVID-19 à ARNm chez la femme enceinte : nouvelles preuves de sécurité

Une vaste étude de cohorte rétrospective menée au Canada vient confirmer les données rassurantes d'études antérieures : la vaccination pendant la grossesse avec un vaccin COVID-19 à ARNm n'est pas associée à des complications périnatales telles que naissance prématurée, faible poids de naissance et mortalité périnatale.

Chirurgie bariatrique et médicaments administrés par voie orale : un article dans l'Australian Prescriber fait le point

À quoi faire attention en fonction de la chirurgie réalisée ? Comment anticiper l'évolution des doses nécessaires ? Le point dans un article paru dans *l'Australian Prescriber*.

ACTUALITÉS

Le Répertoire "édition 2023": deuxième série de chapitres mis à jour

Dans le cadre de la mise à jour annuelle du Répertoire Commenté des Médicaments, une deuxième série de chapitres vient d'être mise à jour et publiée en ligne.

Avis négatif de l'EMA pour le molnupiravir : quelle leçon en tirer ?

L'avis négatif de l'EMA pour l'autorisation du molnupiravir, médicament antiviral contre la COVID-19, nous rappelle que même dans les situations d'urgence, il reste important de prouver de manière adéquate l'efficacité des médicaments.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Communiquer sur les opioïdes

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- tirbanibuline (Klisyri®▼)
- vaccin tétravalent contre la dengue (Qdenga®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- mésalazine 1600 mg (Asamovon®)
- tézépelumab (Tezspire®▼)

Nouveautés en oncologie

- enfortumab vedotin (Padcev®)
- tépotinib (Tepmetko®)

Durée d'utilisation

- stérilet au lévonorgestrel (Mirena®)

Remboursements

- fumarate de diméthyle (Skilarence®)
- leuproréline (Depo-Eligard®)
- upadacitinib 30 et 45 mg (Rinvoq®▼)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- butoconazole par voie vaginale (Gynomyk®)
- norfloxacine (Norfloxacine EG®)
- noscapine comprimés (Noscaflex®)
- Sterculia urens (Normacol®)

PHARMACOVIGILANCE

Association fixe ibuprofène + codéine: risque d'effets indésirables graves à l'ibuprofène suite à une dépendance à la codéine

L'ajout de codéine à l'ibuprofène dans une association fixe augmente le risque d'utilisation prolongée d'ibuprofène à à une dose bien supérieure à la dose recommandée. Il y a des notifications d'effets indésirables sévères, entre autres acidose rénale tubulaire et hypokaliémie.

Focus

Évaluation gériatrique chez les personnes âgées atteintes d'un cancer : impact sur le choix thérapeutique et les effets indésirables

Prise en charge oncologique de la personne âgée

Plus de la moitié des nouveaux diagnostics de cancer sont posés chez des personnes de plus de 65 ans[1]. Les syndromes gériatriques (symptôme ou ensemble de symptômes qui s'observent chez le patient gériatrique et dont les causes sous-jacentes peuvent être multiples, par exemple la dénutrition, la démence ou les chutes) sont plus fréquents chez les personnes âgées atteintes d'un cancer que chez les personnes âgées sans cancer [1, 2].

En raison de modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables de leur traitement oncologique. Ils sont notamment plus sensibles aux effets cognitifs du traitement oncologique, par rapport aux patients jeunes. La polymédication, plus fréquente chez la personne âgée, augmente la probabilité d'interactions cliniquement pertinentes entre le traitement choisi et les médicaments consommés [1].
En outre, les personnes âgées ont souvent des objectifs de traitement différents que les patients oncologiques plus jeunes. Ainsi, pour la personne âgée, les effets indésirables et la qualité de vie comptent souvent plus qu'une survie prolongée [2].

Une évaluation gériatrique (*geriatric assessment*) pourrait donc aider à faire un choix plus éclairé dans la prise en charge oncologique de ce groupe de patients fragiles. Cela permettrait d'éviter à la fois le surtraitement et le sous-traitement [1, 2].

- Un élément important de l'évaluation gériatrique consiste à identifier la polymédication, en prenant en compte les compléments alimentaires, les médicaments en vente libre et les médicaments pris à la demande [1].
- Avant et pendant le traitement, il est important de surveiller l'observance, les effets indésirables du traitement et les interactions éventuelles. Lors de l'évaluation gériatrique, il est important de discuter des objectifs thérapeutiques et des effets indésirables potentiels avec le patient et ses aidants-proches (prise de décision partagée) [2,3].
- L'évaluation gériatrique se fait de préférence dans une approche pluridisciplinaire. Une bonne communication est essentielle et nécessite des concertations régulières entre le médecin généraliste, le gériatre et l'oncologue, tant avant le traitement que pendant celui-ci [2, 3].

L'évaluation gériatrique : bénéfice clinique dans la prise en charge oncologique

L'étude randomisée en grappes de Mohile et al[2] , publiée dans *The Lancet*, a examiné l'effet de l'évaluation gériatrique sur la survenue d'effets indésirables graves dus au traitement oncologique chez les personnes âgées atteintes d'un cancer avancé.

Avant le traitement, tous les patients ont bénéficié d'une évaluation gériatrique. Dans le groupe intervention, les oncologues pouvaient consulter les résultats de l'évaluation gériatrique qui étaient assortis de suggestions permettant d'ajuster la prise en charge du patient. Dans le groupe témoin, les oncologues étaient seulement informés des scores anormaux aux tests de dépistage des troubles cognitifs ou de la dépression.

Le critère d'évaluation primaire de cette étude était le nombre de patients présentant des effets indésirables graves sur une période de 3 mois.

- Les huit domaines suivants ont été explorés dans le cadre de l'évaluation gériatrique : comorbidités, cognition, nutrition, soutien social, polymédication, conditions psychosociales, état fonctionnel et condition physique. L'évaluation était basée sur des mesures objectives et des données auto-rapportées par le patient.
- Les critères d'inclusion de l'étude étaient un diagnostic de tumeur solide ou de lymphome incurable, un âge supérieur à 70 ans et une déficience dans au moins un domaine de l'évaluation gériatrique.
- Seuls les patients ayant choisi un traitement à risque élevé de toxicité ont été inclus.
- La randomisation vers le groupe intervention ou le groupe témoin a été effectuée au niveau de la pratique (= randomisation en grappes). Lorsqu'un oncologue, un infirmier de recherche clinique ou un coordinateur travaillait dans plusieurs pratiques, ces pratiques ont été regroupées en une unité de randomisation.

L'évaluation gériatrique a entraîné un traitement moins intensif, moins d'effets indésirables graves, une réduction de la polymédication et moins de chutes chez les personnes âgées atteintes d'un cancer avancé. Ceci sans différence en termes de survie [2].

- Dans le groupe intervention, on a opté plus fréquemment pour une thérapie combinée moins intensive. On a opté plus fréquemment pour une monochimiothérapie, un traitement sans chimiothérapie ou une chimiothérapie associée à un autre produit. Les patients du groupe intervention ont plus souvent reçu une dose initiale plus faible.
- Dans les groupes intervention, le nombre de patients ayant présenté une toxicité de grade 3 à 5 ($p < 0,01 = 0,0001$) était moins élevé, et la toxicité non hématologique était plus faible ($p = 0,05$). La toxicité a été évaluée en utilisant la quatrième version du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI* CTCAE).
- Les effets indésirables les plus fréquents étaient : fatigue, faiblesse générale, troubles électrolytiques, troubles gastro-intestinaux, infection et déshydratation. Il n'y a pas eu de réduction significative de la toxicité hématologique ($p = 0,11$). Les troubles hématologiques les plus fréquents étaient la neutropénie, la lymphopénie et l'anémie. L'incidence des chutes était plus faible dans le groupe intervention ($p < 0,01$). Les traitements médicamenteux ont également été arrêtés plus fréquemment dans le groupe intervention ($p = 0,02$).
- La survie à 6 mois (250 (72%) des 349 patients contre 275 (75%) des 369 patients) n'était pas différente dans les deux groupes.

Analyse critique et conclusion

L'étude de Mohile et al[2] est un vaste essai randomisé en grappes, bien mené, qui examine l'utilité d'une évaluation gériatrique en termes d'effets indésirables graves. L'étude montre qu'une évaluation gériatrique peut orienter le choix thérapeutique, réduire indirectement la toxicité du traitement oncologique et améliorer ainsi la qualité de vie des personnes âgées atteintes d'un cancer, sans affecter l'espérance de vie.

Cette étude vient confirmer les résultats d'études précédentes ayant démontré l'impact positif d'une évaluation gériatrique avant l'établissement du plan de traitement.

- Les synthèses méthodiques de Hamaker et al[3] et de Chuang et al[4] confirment que la réalisation d'une évaluation gériatrique avant d'établir le plan de traitement permet de prévenir des effets indésirables de grade 3 dans différents types de cancer, à différentes étapes du traitement.
- La synthèse de Chuang et al[4] a évalué six RCT ayant étudié l'effet d'une évaluation gériatrique sur la toxicité de grade 3 chez les patients âgés recevant un traitement non chirurgical. Les études incluses ont examiné des patients atteints de différents types de tumeurs à différents stades de la maladie, mais la majorité des études incluaient surtout des patients atteints d'un cancer avancé. Ces études ont constaté que l'évaluation gériatrique entraînait moins de toxicité liée au traitement et une réduction moins fréquente des doses en cours de traitement.
- La synthèse méthodique de Hamaker et al[3] a montré l'effet positif de l'évaluation gériatrique à la fois sur les décisions cliniques et sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents, ainsi qu'une amélioration de la communication médecin-patient. Les études incluses ont examiné des patients présentant différents types de cancer et différents types de traitement.

Bien qu'il existe des différences dans l'organisation des soins autour de l'oncologie gériatrique entre les États-Unis et la Belgique, ces résultats fournissent une justification supplémentaire pour la mise en œuvre de l'évaluation gériatrique en oncologie. Celle-ci est un outil d'aide à la décision qui permet à l'oncologue d'évaluer l'utilité d'un traitement, de déterminer le traitement optimal présentant le moins de toxicité, et de favoriser ainsi la qualité de vie des personnes âgées atteintes d'un cancer.

Il est souhaitable d'intégrer une évaluation gériatrique au processus de prise de décision thérapeutique[2, 3].

Sources

1 Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, Saracino R, Skonecki E, Trevino KM. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan;39:e96-e109.

2 Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. Lancet. 2021 Nov 20;398(10314):1894-1904.

3 Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). J Geriatr Oncol. 2022 Jul;13(6):761-777.

4 Chuang MH, Chen JY, Tsai WW, Lee CW, Lee MC, Tseng WH, Hung KC. Impact of comprehensive geriatric assessment on the risk of adverse events in the older patients receiving anti-cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2022 Jul 1;51(7):afac145

Focus

Vaccination antipneumococcique des enfants : avis révisé du CSS suite à l'extension d'indication du PCV15

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a révisé son avis sur la vaccination de l'enfant et et de l'adolescent contre le pneumocoque : Avis 9746 (janvier 2023).[1] Cet avis fait suite à la récente extension d'indication du vaccin pneumococcique conjugué 15-valent (PCV15, Vaxneuvance®) aux enfants et aux adolescents [voir Commentaires du CBIP]. Début 2023, deux vaccins pneumococciques conjugués sont donc disponibles pour les enfants et les adolescents : le vaccin 13-valent PCV13 (Prevenar 13®) et le vaccin 15-valent PCV15 (Vaxneuvance®) (voir Répertoire 12.1.2.6.). Le vaccin pneumococcique conjugué 20-valent PCV20 (Apexxnar®) *n'est pas* abordé ici car il est uniquement autorisé pour la vaccination des adultes (situation au 01/03/23).

> Jusqu'en décembre 2021, un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent était également disponible (PCV10, Synflorix®). Pendant un certain temps, le PCV10 avait été mis à disposition gratuitement pour la vaccination des enfants au lieu du PCV13 (et ce pour des raisons économiques). Ceci avait toutefois entraîné une augmentation du nombre d'infections invasives à pneumocoque chez les enfants, dues principalement au sérotype 19A qui se trouve dans le PCV13 mais pas dans le PCV10. C'est pourquoi il a été décidé, dès 2019, de remettre à disposition le PCV13 pour la vaccination gratuite des enfants.

Le CSS considère le PCV13 et le PCV15 comme des options équivalentes pour la vaccination de base des nourrissons et des enfants contre le pneumocoque. Les arguments du CSS sont les suivants :

- Le principal objectif de la vaccination de base est **la prévention des infections invasives à pneumocoque (p.ex. bactériémie, méningite) chez les jeunes enfants**.
- Le choix du vaccin doit tenir compte de **l'épidémiologie locale et de l'évolution des infections invasives à pneumocoque chez les enfants**. Parmi les sérotypes ayant causé en 2021 des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans, environ 24% sont couverts par le PCV13 et environ 31% par le PCV15, ce qui signifie qu'au moins 70% des sérotypes ne sont pas couverts par chacun de ces deux vaccins. Il est important que les deux vaccins couvrent le sérotype 19A, le plus fréquemment impliqué dans les infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans.

> Le Centre national de référence (CNR) pour les infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*[2] qui examine les différents sérotypes responsables d'infections invasives à pneumocoque, montre pour 2021, chez les enfants de moins de 2 ans (n = 93), la distribution suivante :
> - Le **sérotype 19A**, retrouvé dans 14% des isolats, était le sérotype le plus fréquemment impliqué (bien que nettement moins souvent isolé qu'en 2019 et 2020).
> - Dans 7,5% des isolats, on a détecté des **sérotypes non inclus dans le PCV13 mais inclus dans le PCV15**.
> - Environ 69% des isolats étaient des **sérotypes non inclus dans le PCV13 ni dans le PCV15**.
>
> **Note** : Le CNR pour les infections invasives à *S. pneumoniae* a reçu nettement moins de souches en 2020 et 2021. De ce fait, toute variation observée entre cette période et les années précédentes (pré-COVID) doit être interprétée avec prudence.

Le calendrier de primovaccination est le même pour le PCV13 et le PCV15 :

- **Nourrissons** : 3 doses (2+1), à l'âge de 8 semaines, 16 semaines et 12 mois (voir également le Tableau 12a dans Répertoire 12.1.).
- **Prématurés (< 37 semaines)** : 4 doses (3+1), à l'âge de 8 semaines, 12 semaines, 16 semaines et 12 mois.
- **Pour les enfants à risque accru d'infections à pneumocoque, il existe des calendriers de vaccination spécifiques.** Nous renvoyons à l'Avis 9600 du CSS (2021) et à la rubrique Administration et posologie dans le Répertoire 12.1.2.6.

Le PCV13 est le vaccin antipneumococcique distribué gratuitement par les Communautés pour la vaccination de base des enfants : voir Tableau 12a du Répertoire (situation au 01/03/23). Le PCV15 n'est pas remboursé (prix par dose : 74,55 € ; situation au 01/02/23).

Commentaires du CBIP

Dans la rubrique « Positionnement » du Répertoire (12.1.2.6.), nous maintenons le message suivant : la vaccination des nourrissons et des enfants avec le vaccin conjugué contre le pneumocoque confère une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoque, mais la protection contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie est moins certaine.
Les vaccins antipneumococciques ne protègent pas à 100% contre les sérotypes qu'ils contiennent, et seulement 1/3 des sérotypes responsables des infections à pneumocoque sont couverts. Par conséquent, toute infection invasive susceptible d'être causée par un pneumocoque doit être traitée immédiatement par des antibiotiques, même chez les enfants vaccinés.

L'extension d'indication du PCV15 aux nourrissons, enfants et adolescents est basée sur les résultats d'études de non-infériorité (PCV15 contre PCV13) chez des nourrissons, enfants et adolescents en bonne santé, ayant mesuré la réponse immunitaire. Malheureusement, il manque des données sur la protection clinique conférée par le PCV15.

- Le PCV15 avait suscité une réponse immunitaire **non inférieure** à celle du PCV13 pour les sérotypes communs (bien que globalement la réponse immunitaire était numériquement légèrement inférieure avec le PCV15 par rapport au PCV13), et avait suscité une réponse immunitaire supérieure pour les deux sérotypes uniques au PCV15.
- Tant dans le groupe PCV13 que dans le groupe PCV15, la majorité des enfants ont atteint le **taux minimal d'anticorps permettant la protection clinique contre les infections invasives à pneumocoques chez l'enfant** (ce qu'on appelle le « corrélat de protection », valeur seuil de 0,35 µg IgG/ml) pour les différents sérotypes. On ne sait pas si le seuil de 0,35µg/ml est également corrélé à une protection contre les infections invasives dues aux deux sérotypes uniques au PCV15.
- Le taux minimal d'anticorps nécessaire pour la protection clinique contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie **n'est pas** connue.
- Il faut donc espérer que des **études post-commercialisation** seront réalisées par le fabricant, comme l'a recommandé l'EMA, pour évaluer l'efficacité contre les maladies non invasives à pneumocoque. L'EMA a également demandé au fabricant de continuer à surveiller l'incidence des maladies invasives à pneumocoque.

[Voir également Nouveautés Médicaments dans les Folia de février 2023, avec référence au rapport d'évaluation de l'EMA].

Il reste très important de continuer à surveiller l'évolution de l'épidémiologie et des sérotypes en circulation, tant chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes.

Sources spécifiques

1 Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Avis 9746, janvier 2023, avec Fiche de vaccination 9746.

2 National Reference Centre for invasive S. pneumoniae. UZ Leuven. Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2021. Date: May 2022 version 1.

Focus

L'importance de corriger certains biais : l'exemple de la mortalité liée aux inhibiteurs de la pompe à protons

Message clé

- Une nouvelle publication parue dans la revue *Gastroenterology*[1], sur base de deux études observationnelles, n'a **pas** montré **de lien entre la prise d'IPP et une surmortalité**. Ces résultats ont été obtenus en appliquant une correction pour un biais spécifique (le « biais protopathique », voir définition plus bas), non pris en compte lors de précédentes études observationnelles ayant trouvé une augmentation de mortalité sous IPP.
- Cette étude confirme par contre un **lien entre la prise d'IPP** et la survenue de **décès d'origine rénale**.
- Les **IPP** sont **utiles** pour **plusieurs indications. Il est important d'envisager une pathologie sévère sous-jacente** (digestive ou extra-digestive)**.** Leur usage à **long terme** est à **éviter** (voir Répertoire 3.1. et e-learning « Utilisation prolongée d'IPP »).

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Dans nos Folias de mai 2022, nous avons attiré l'attention sur différentes publications suggérant une surmortalité liée à la prise d'IPP. Selon des études observationnelles, une surmortalité globale, ou pour cause cardiovasculaire, rénale, ou liée à des cancers digestifs hauts pourrait être liée à la prise d'IPP.
- Cependant, les études observationnelles ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet, notamment parce que certains biais ne sont pas pris en compte. L'étude détaillée ici a la particularité d'avoir pris en compte et appliqué des **corrections concernant un éventuel « biais protopathique »**.
- Biais protopathique (définition de Minerva) : « biais retrouvé dans les études épidémiologiques lorsque la **pathologie** ou l'effet étudié **a précédé le facteur d'exposition supposé**, alors que celui-ci est **interprété à tort comme le facteur causal** de la pathologie ». Dans le cas des IPP, il s'agirait par exemple de la prise d'IPP pour des plaintes « gastriques », qui s'avéreraient plus tard être des symptômes d'ischémie cardiaque entraînant le décès du patient. Dans ce cas, le décès ne serait pas dû à l'IPP, mais à la maladie qui était déjà présente (et pas encore diagnostiquée). Si ce biais n'est pas pris en compte, les résultats de l'étude pourraient erronément attribuer le décès à la prise de l'IPP.

Protocole de l'étude

- Cette étude a inclus les données de participants de deux études de cohorte prospectives toujours en cours réalisées chez des professionnels de santé américains : la *Nurses' Health Study* (NHS) et la *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS).
- Au total, environ 50 000 femmes et 22 000 hommes (âge moyen 68-69 ans) ont été inclus dans l'étude. Les personnes ayant auparavant pris des IPP ou avec des antécédents de maladie digestive haute telle que reflux gastro-oesophagien, œsophage de Barrett, ulcère peptique ou saignement digestif ont été exclues.
- Les données provenant des études de cohorte ont été recueillies entre 2004 et 2018. Sur cette période de 14 ans, les participants ont reçu un questionnaire médical tous les 2 ans, portant notamment sur une éventuelle prise régulière d'IPP ou d'anti-H_2.
- Pour corriger le biais protopathique, les auteurs ont comparé l'exposition à un IPP avec la mortalité 2, 4 et 6 ans plus tard, respectivement.
- Les critères d'évaluation sont la mortalité toutes causes, et la mortalité liée à des maladies cardiovasculaires, respiratoires, digestives, rénales, neurologiques ou infectieuses, ou à des cancers (pulmonaire, digestif haut, colorectal, lymphome non-Hodgkinien, sein, ovaire).

Résultats en bref

- Les premiers résultats ont été obtenus après correction pour les biais suivants : l'ethnicité, le statut tabagique, le BMI, l'activité physique, un score nutritionnel, la prise d'alcool, l'utilisation régulière d'AINS, et des antécédents de prise d'anti-H_2, cancer, infarctus, AVC, hypertension, diabète de type 2, hypercholestérolémie, reflux gastro-oesophagien, œsophage de Barrett, ulcère peptique, saignement digestif et BPCO. **Sans correction pour le biais protopathique**, l'étude a trouvé **plus de décès chez les utilisateurs d'IPP** que chez les non-utilisateurs : plus de décès toutes causes, pour cancer, maladie cardiovasculaire, respiratoire, rénale ou digestive. Elle n'a par contre pas trouvé de lien avec des décès de cause neurologique ou infectieuse.
- En appliquant, outre les corrections citées ci-dessus, une **correction pour le biais protopathique**, les auteurs n'ont **plus** trouvé **de lien** statistiquement significatif **entre la prise d'IPP et les décès toutes causes ou de causes spécifiques**, **sauf** concernant les **décès d'origine rénale**, avec un **risque** estimé **doublé** par rapport à la non-utilisation d'IPP (pour un délai de 6 ans : HR 2,45 ; IC 95% de 1,59 à 3,78).

Limites de l'étude

- Selon les auteurs, les limites principales de l'étude sont le manque d'informations par rapport au dosage et au schéma de prise des IPP, le faible nombre de certains événements chez les utilisateurs d'IPP, l'impossibilité d'ajuster les résultats en fonction de conditions médicales spécifiques, et le fait que la population incluse est du personnel de santé majoritairement caucasien.

Commentaire du CBIP

- Par **l'application de corrections** pour le biais protopathique, cette étude suggère que la prise d**IPP** n'est **pas liée à une surmortalité** (sauf pour les décès d'origine rénale), et **nuance** les résultats des **études précédentes**. La surmortalité observée dans les études précédentes était peut-être due au fait que les patients ont reçu des IPP pour des symptômes d'une maladie grave préexistante. Elle est un rappel du principe de précaution à respecter lors de l'interprétation des résultats des études observationnelles.
- Les données de cette étude sont rassurantes, mais elles ne constituent néanmoins pas une conclusion définitive sur la question de la mortalité liée aux IPP.
- Elle confirme par contre que les IPP **pourraient être liés à une surmortalité rénale**, déjà mentionnée dans le Folia de mai 2022.
- La conclusion du Folia de mai 2022 reste d'application : les **IPP** sont **utiles et nécessaires** dans des **indications bien posées**, pour une **durée limitée**. Leur usage à **long terme** est **déconseillé**, et il convient de rester attentif, en particulier au **risque rénal** et au éventuels **signaux d'alarme** d'une pathologie plus sévère. Il est utile de prévoir avec le patient une date d'arrêt, de l'informer de la possibilité d'un **rebond d'acidité gastrique à l'arrêt brutal**, et de prévoir le cas échéant une solution pour passer ce cap (voir aussi e-learning « Utilisation prolongée d'IPP » et Répertoire 3.1.).

Sources

1 Lo CH et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-Cause and Cause-Specific Mortality. Gastroenterology. 2022 Oct;163(4):852-861.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.067. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35788344; PMCID: PMC9509450.

Lu pour vous

Vaccins COVID-19 à ARNm chez la femme enceinte : nouvelles preuves de sécurité

Message clé

Une vaste étude observationnelle (BMJ, 2022[1]) vient confirmer les données rassurantes d'études antérieures, montrant l'absence d'effets néfastes sur la grossesse et sur l'enfant de la vaccination contre la COVID-19 avec des vaccins à ARNm pendant la grossesse. Un message qui rejoint les avis formulés par les sources que nous consultons en matière de grossesse et d'allaitement, à savoir le Lareb (Pays-Bas) et le Crat (France).
Il existe peu de données sur la sécurité des vaccins COVID-19 « non ARNm » aux différents stades de la grossesse, et cette étude ne fournit aucune information à ce sujet. Par ailleurs, l'étude ne fournit que peu de nouvelles données sur l'utilisation de vaccins à ARNm pendant le premier trimestre.

En quoi cette étude est-elle importante ?

Il est important de mener des études observationnelles à grande échelle et bien conçues pour évaluer la sécurité de la vaccination anti-Covid pendant la grossesse. L'étude observationnelle abordée ici (BMJ, 2022[1]) a évalué si la vaccination contre la COVID-19 pendant la grossesse exposait à un risque accru de naissance prématurée, de faible poids de naissance ou de mortalité périnatale.

L'infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse expose la femme enceinte à un risque accru d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et de mortalité, en particulier si elle est infectée pendant le troisième trimestre[2]. Le risque absolu de développer une forme grave de COVID-19 reste faible. De plus, l'infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse est également associée à un risque plus élevé de pré-éclampsie, de naissance prématurée, de retard de croissance intra-utérin et de mortalité périnatale. Ces conclusions sont principalement basées sur des études menées entre 2019-2021. Une étude plus récente (novembre 2021 à juin 2022) révèle que même pendant la période de circulation des variants Omicron moins pathogènes, les femmes enceintes infectées par le SARS-CoV-2 sont exposées à un risque accru de morbidité sévère et de mortalité, en particulier les femmes symptomatiques et non vaccinées[3-5].

Il ressort d'études observationnelles que les femmes enceintes vaccinées ont moins de risque de développer une forme grave de COVID-19 que les femmes enceintes non vaccinées[5-9]. Par conséquent, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre la COVID-19 par un vaccin à ARNm (Pfizer/Moderna) de toutes les femmes enceintes non encore vaccinées, quel que soit leur âge et le trimestre de grossesse (Avis 9622, 2021). Cette recommandation s'appuie sur les données rassurantes d'études observationnelles dont la plupart portaient sur les vaccins Pfizer ou Moderna. Le CSS souligne que la **présence de comorbidités** telles que IMC augmenté avant la grossesse, hypertension ou diabète, ou **la présence d'un haut risque d'exposition au SARS-COV-2** est un argument supplémentaire pour recommander la vaccination chez la femme enceinte [voir Folia de mai 2021][10,11].

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective canadienne menée à grande échelle, dont l'objectif était d'évaluer le risque de naissance prématurée avant 37 semaines, de naissance très prématurée (avant 32 semaines), de faible poids de naissance (<10e percentile) et de mortalité périnatale après la vaccination contre la COVID-19.

Résultats en bref

Au cours de la période étudiée (1/5/21 au 31/12/21), 85 162 femmes ont accouché, dont 43 099 (50,6%) avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à ARNm contre la COVID-19 pendant leur grossesse. Parmi les femmes vaccinées, 34 526 femmes (80,1%) avaient reçu le vaccin Comirnaty® (vaccin monovalent de Pfizer) et 8 453 femmes (19,6%) le vaccin Spikevax® (vaccin monovalent de Moderna). Moins de 1% avaient reçu un vaccin « non ARNm ».

Les résultats étaient similaires quel que soit le trimestre de la grossesse, le vaccin et le nombre de doses utilisées pour la vaccination pendant la grossesse. Chez les femmes vaccinées, par rapport aux femmes non vaccinées, le **risque de naissance prématurée** (incidence cumulée de 6,5% contre 6,9%), **de faible poids de naissance** (9,1% contre 9,2%) **ou de mortalité périnatale** (0,25% contre 0,44%) n'était **pas augmenté**.

Limites de l'étude

Les chercheurs ont corrigé l'effet de certains facteurs de confusion connus pour être associés à la prématurité ou à la mortalité périnatale, tels que le tabagisme, des conditions socio-économiques défavorables et la consommation de substances. Malgré cet ajustement, il est toujours possible que d'autres facteurs de confusion n'aient pas été pris en compte.

Les grossesses interrompues avant 20 semaines n'ont pas été incluses en raison de l'enregistrement incomplet des données dans la base de données étudiée. Des études antérieures n'ont toutefois observé aucun risque accru de fausse couche après vaccination avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19 chez les femmes dont la grossesse s'était terminée avant 20 semaines[12,13].

Relativement peu de femmes ont été vaccinées au cours du premier trimestre de la grossesse (12,1%). Les données disponibles sont donc insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur l'effet de la vaccination contre la COVID-19 au cours du premier trimestre de la grossesse.

Cette étude ayant seulement évalué la sécurité des vaccins à ARNm pendant la grossesse, elle ne permet pas de se prononcer sur la sécurité d'utilisation des autres vaccins COVID-19 pendant la grossesse.

Commentaires du CBIP

Cette étude observationnelle confirme les conclusions d'études précédentes. Après la vaccination COVID-19 de la femme enceinte, il n'y a pas de risque augmenté de naissance prématurée, de faible poids de naissance et de mortalité périnatale. La conclusion selon laquelle la vaccination COVID-19 avec un vaccin à ARNm est sûre pendant la grossesse est conforme aux avis du Lareb et du Crat, nos sources en matière de grossesse et d'allaitement.

La stratégie de vaccination de la femme enceinte reste donc inchangée (CSS, Avis 9724, 06/07/22) :

1. Toute femme enceinte qui n'a pas encore été vaccinée : primo-vaccination complète et première dose de rappel 6 mois après la primo-vaccination.
2. Toutes les femmes enceintes qui ont déjà reçu une dose de rappel : deuxième dose de rappel, avec intervalle minimum de 3 mois, mais de préférence de 6 mois entre les doses de rappel.
3. Femmes enceintes ayant reçu deux rappels : au moment de la recommandation (février 2023), aucune dose de rappel supplémentaire n'est nécessaire.

L'auteur d'un récent éditorial paru dans le British Medical Journal[14] pointe quelques interrogations qui subsistent au sujet de la vaccination COVID-19 pendant la grossesse dans la phase actuelle de la pandémie/épidémie. Cet éditorial se rattache à une étude du BMJ[15] ayant montré que la vaccination maternelle au cours du troisième trimestre protège l'enfant dans ses premiers mois de vie contre une infection à SARS-CoV-2 et contre l'hospitalisation due à cette infection (enfants nés entre mai 2021 et mars 2022). Voici les interrogations qui restent sans réponse pour le moment.

1. Les variants qui circulent actuellement diffèrent de ceux qui ont été évalués dans cette étude et dans les études antérieures chez la femme enceinte [en Belgique, les variants les plus dominants actuellement sont Omicron BQ (63,1%), Omicron BA.2.75 (11,5%) et Omicron XBB.1.5 (4,9%), situation en février 2023[16]]. On ne sait pas si la protection est la même contre les variants actuellement en circulation. On ne sait pas non plus quelle est la protection conférée par les vaccins bivalents chez la mère et l'enfant.
2. Le moment optimal de la vaccination pendant la grossesse reste à établir. Les données actuelles montrent une meilleure protection du nouveau-né lorsqu'une vaccination de rappel est administrée au cours du troisième trimestre. Ce bénéfice associé à l'administration au cours du troisième trimestre doit être mis en balance avec les risques potentiels d'une infection à SARS-CoV-2 avant le troisième trimestre.
3. Chez les femmes ayant au moins suivi le schéma de vaccination de base, il reste à déterminer si une (nouvelle) vaccination de rappel pendant la grossesse apporte un bénéfice supplémentaire. [Ndlr : notons par ailleurs que le bénéfice supplémentaire d'une nouvelle vaccination de rappel chez la femme enceinte pourrait être moindre en raison de l'immunité naturelle acquise suite à la très forte circulation des variants Omicron plus récents.]

Sources

1 Fell DB, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. BMJ. 2022;378:e071416. Published 2022 Aug 17. doi:10.1136/bmj-2022-071416

2 Coronavirus infectie (COVID-19) tijdens de zwangerschap. Site Web Lareb. (dernière consultation le 21 février 2023)

3 Centers for Disease Control and Prevention. Precautions for people with certain medical conditions.Site Web CDC (dernière consultation le 22 juin 2022)

4 Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al, for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ 2020;370:m3320. doi:10.1136/bmj.m3320

5 Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr 2021;175:817-26. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050

6 Morgan, J.A., et al., Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. Obstet Gynecol, 2022. 139(1): p. 107-109.

7 Eid, J., et al., Decreased severity of COVID-19 in vaccinated pregnant individuals during predominance of different SARS-CoV-2 variants. Am J Reprod Immunol, 2022.

8 Dagan, N., et al., Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. Nat Med, 2021.

9 de Freitas Paganoti, C., et al., COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Vaccines (Basel), 2022. 10(5).

10 Lareb. Coronavaccin tijdens de zwangerschap. Site Web Lareb (dernière consultation le 14 décembre 2022)

11 Le Crat. Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement Site Web du Crat (dernière consultation le 5 janvier 2022)

12 Magnus MC, Gjessing HK, Eide HN, Wilcox AJ, Fell DB, Håberg SE. Covid-19 vaccination during pregnancy and first-trimester miscarriage. N Engl J Med 2021;385:2008-10. doi:10.1056/NEJMc2114466

13 Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. JAMA 2021;326:1629-31. doi:10.1001/jama.2021.15494

14 Danino D, Youngster I. Protecting infants through covid-19 vaccination during pregnancy. BMJ. 2023;380:p241. Published 2023 Feb 8. doi:10.1136/bmj.p241

15 Jorgensen S C J, Hernandez A, Fell D B et al. Maternal mRNA covid-19 vaccination during pregnancy and delta or omicron infection or hospital admission in infants: test negative design study BMJ 2023; 380 :e074035 doi:10.1136/bmj-2022-074035

16 Belgium COVID-19 Epidemiological Situation 2022 Sciensano. Site Web Sciensano (dernière consultation le 14 février 2023).

Lu pour vous

Chirurgie bariatrique et médicaments administrés par voie orale : un article dans l'Australian Prescriber fait le point

Un article publié en octobre 2022 par nos homologues de l'*Australian Prescriber* [1] a examiné l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des médicaments administrés par voie orale.
La chirurgie bariatrique va modifier la surface d'absorption, le degré d'exposition aux enzymes nécessaires au métabolisme ainsi qu'aux transporteurs dans l'intestin, le taux de vidange gastrique et le pH intragastrique. On rappelle que l'impact sur ces facteurs diffère en fonction du type de chirurgie réalisée (*sleeve*, *bypass* ou *banding*).
La perte de poids après cette chirurgie va également avoir un impact sur les besoins en médicaments et sur leur métabolisme (et donc sur leur posologie).
L'article propose quelques principes généraux de suivi (voir + Plus d'infos) et des conseils spécifiques à propos de certains médicaments fréquemment prescrits dans cette catégorie de patients (antihypertenseurs, antidiabétiques, antidouleurs, antidépresseurs, …). L'impact sur la contraception est également abordé.
La prise en charge doit être individualisée en fonction du patient.

Principes généraux de suivi :

- La liste des médicaments doit être régulièrement passée en revue.
- Il faut surveiller les effets thérapeutiques des traitements, ainsi que leurs effets indésirables (avec une attention particulière pour les médicaments à index thérapeutique toxique étroit et les médicaments particulièrement néfastes pour la muqueuse gastrique).
- Pour les pathologies chroniques et les pathologies associées à l'obésité, il faut régulièrement revoir la nécessité de poursuivre les traitements, en conséquence de la perte de poids.
- Il faut aussi prendre en compte les formes et les volumes d'administration (éviter les formes effervescentes et les tablettes dont la taille dépasse le centimètre) ainsi que la teneur en hydrates de carbone, constituant un risque de « *dumping syndrome* » (ce terme regroupe les symptômes qui se produisent lorsque les aliments passent trop rapidement de l'estomac à l'intestin, ce qui se produit parfois après un bypass gastrique).
- Il faut éviter les formes entériques ou à libération modifiée.
- Il faut également être conscient des médicaments pouvant contribuer à la prise de poids.

Sources spécifiques

1 Girolamo T, Allin R. Bariatric surgery and medicines: from first principles to practice. Aust Prescr. 2022;45:162-6. doi10.18773/austprescr.2022.053.

Actualités

Le Répertoire “édition 2023”: deuxième série de chapitres mis à jour

Depuis l’année dernière, la révision annuelle du Répertoire se fait progressivement, par étapes successives réparties sur l’année.

Une première série de chapitres avait déjà été révisée et publiée en ligne début janvier. C’est maintenant au tour des chapitres suivants, qui viennent d’être mis à jour et publiés en ligne : **Système hormonal, Système urogénital, Douleur et fièvre, Infections, Médicaments antitumoraux, Minéraux et vitamines et Ophtalmologie**. Les derniers chapitres suivront au mois de juin.

Les textes de ces chapitres ont été mis à jour, comme chaque année, avec l’aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l’Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d’utilisation du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

- Système hormonal :
  - 5.1. Diabète
    - Nouvelle indication dans l’insuffisance rénale chronique pour la finérénone (exclusivement dans le diabète) et la dapagliflozine (en présence ou non d’un diabète).
  - 5.1.8. Gliflozines (inhibiteurs du SGLT-2)
    - Dapagliflozine et empagliflozine: nouvelles indications (et remboursement) dans l’insuffisance cardiaque.
- Système uro-génital :
  - Pas de modifications de fond.
- Douleur et fièvre :
  - 8.1 Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur
    - Pour pallier la dyspnée en soins palliatifs, des preuves de faible qualité montrent un avantage pour l’utilisation d’opioïdes par voie orale ou parentérale.
  - 8.2.2 Acide acétylsalicylique
    - La rubrique Grossesse et allaitement a été mise à jour.
  - 8.3 Opioïdes
    - Le paragraphe de la posologie concernant la gestion des accès douloureux paroxystiques en situation palliative a été mis à jour.
- Infections :
  - 11.1.2. Macrolides
    - La rubrique Interactions a été mise à jour.
  - 11.1.6. Co-trimoxazole
    - La grossesse n'est plus mentionnée comme une contre-indication.
  - 11.4.2. Médicaments contre des virus respiratoires
    - Une posologie pédiatrique a été ajoutée pour le baloxavir et l'oséltamivir.
  - 11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
    - La rubrique Interactions a été mise à jour pour la rilpivirine.
- Médicaments antitumoraux :
  - 13.3.2. Thérapies cellulaires CAR-T
    - Une plus grande attention est accordée aux thérapies cellulaires CAR-T, qui sont désormais commentées dans un chapitre distinct sous 13.3. Immunothérapie.
- Minéraux et vitamines :
  - 14.2.1.2. Vitamine D et dérivés
    - La rubrique Positionnement a été mise à jour.
- Ophtalmologie :
  - La posologie des médicaments utilisés dans la conjonctivite allergique et le glaucome à angle ouvert a été précisée.

Actualités

Avis négatif de l'EMA pour le molnupiravir : quelle leçon en tirer ?

L'agence européenne des médicaments (EMA) recommande le refus de l'autorisation de mise sur le marché du molnupiravir (Lagevrio®) (EMA, 23/02/23). La firme a demandé une révision de cet avis négatif le 13/03/23.

Le molnupiravir a été développé comme médicament antiviral oral pour le traitement de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène mais à risque de développer une forme grave. En novembre 2021, l'EMA avait publié un avis, basé sur des résultats intermédiaires, pour assister les états membres qui décideraient d'utiliser le molnupiravir avant l'octroi d'une autorisation [à ce sujet, voir également les Folia de janvier 2022]. Aujourd'hui, en février 2023, l'EMA décide, après avoir analysé toutes les données de l'étude MOVe-OUT, qu'un bénéfice clinique du molnupiravir **n'est pas** prouvé dans la population étudiée : l'EMA ne peut **pas** conclure que le molnupiravir réduit le risque d'hospitalisation ou de décès, ou réduit la durée de la maladie ou le délai de rétablissement. Le KCE rapporte que le molnupiravir n'est plus disponible en Belgique suite à l'avis négatif de l'EMA.

En Belgique, le molnupiravir était repris dans les balises pour le traitement médicamenteux de la COVID-19 non sévère en contexte ambulatoire, pour une utilisation exceptionnelle en MRS et chez les patients sévèrement immunodéprimés.

Que nous apprend l'avis négatif de l'EMA pour l'autorisation du molnupiravir ? Tant que la Commission européenne n'accorde pas une autorisation de mise sur le marché à un médicament, il n'y a pas de reconnaissance "officielle", au niveau européen, d'un rapport bénéfice/risque positif. Au moment où l'EMA émettait son avis préliminaire en novembre 2021, les résultats des études n'avaient pas encore été publiés dans une revue révisée par des pairs. Même si les résultats intermédiaires font espérer un effet favorable, et que, dans les situations d'urgence (ce qui était assurément le cas au plus fort de la pandémie), le besoin de traitement est considérable, il reste important de prouver de manière adéquate l'efficacité des médicaments. La publication des résultats complets de l'étude MOVe-OUT dans le NEJM du 10/02/22 a été suivie de commentaires critiques dans des éditoriaux (NEJM, BMJ) et des lettres de lecteurs (NEJM). Même dans les situations d'urgence, les médicaments doivent être autorisés et utilisés sur la base de preuves, et non d'optimisme : **"*We need evidence, not optimism*"**.
En avril 2020, l'*International Society of Drug Bulletins*, organisation à laquelle le CBIP est également affilié, déclarait que la recherche urgente de médicaments et de vaccins contre la COVID-19 ne devait pas nous faire oublier les principes de la pharmacothérapie rationnelle [Folia de mai 2020]. En émettant son avis négatif, l'EMA suit les principes de la pharmacothérapie rationnelle.

Noms de spécialité :

- Molnupiravir : Lagevrio® (n'a jamais été repris dans le Répertoire).

Auditorium

Nouvel e-learning : Communiquer sur les opioïdes

Vous aimez apprendre en regardant faire les autres ? Alors ce nouvel e-learning est fait pour vous.

Pas facile de communiquer avec les patients douloureux chroniques au sujet des opioïdes et de la douleur, un sujet délicat qui provoque souvent une certaine résistance chez le patient.

Le *NPS Medicinewise*, une organisation australienne qui fournit des informations indépendantes *evidence-based*, a créé 4 vidéos sur la **communication efficace entre le médecin et le patient au sujet des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse**.

Nous vous proposons ces vidéos, que nous contextualisons pour vous, en les complétant de quelques pistes de réflexion pour votre pratique.

Des conseils vous seront donnés concernant les principes de base de **l'entretien motivationnel**. Sont ensuite abordés :

- la mise en place d'un essai de traitement aux opioïdes
- le sevrage progressif des opioïdes
- l'orientation du patient vers le psychologue.

Pour chaque cas de figure, un exemple de consultation médecin-patient vous sera montré afin de voir comment réaliser ces étapes dans la pratique.

A qui s'adresse cet e-learning ?

Cette formation en ligne se concentre sur la communication médecin-patient.

- Très utile donc pour les **médecins** et les **médecins en formation**.
- Vous êtes **pharmacien** ? Vous vous intéressez à la communication et à la problématique des opioïdes dans la douleur chronique ? Alors cette formation en ligne vous permettra de découvrir des outils de communication et un cadre pour le bon usage des opioïdes dans la pratique.
- Les compétences de communication peuvent également être utiles aux **infirmier·ères** intéressé·es.

Ce module e-learning est le troisième d'une série sur les opioïdes et la douleur chronique. Les modules suivants ont déjà été publiés : Consommation d'opioïdes et douleur chronique et Sevrage progressif des opioïdes.

Tous nos modules e-learning sont gratuits et accrédités. Inscrivez-vous et accédez à tous nos modules !

Focus

La finérénone, un complément à l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique associée au diabète de type 2

Message clé

- Dans deux grandes études randomisées contrôlées par placebo chez des patients en insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2, la finérénone, un nouvel antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, avait ralenti la progression de l'insuffisance rénale et semblait également réduire le risque cardiovasculaire dans cette population. La place exacte de la finérénone dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique doit encore être précisée, notamment par rapport aux gliflozines, mais ces premiers résultats sont encourageants. La finérénone expose principalement à un risque fréquent d'hyperkaliémie.

En quoi ces études sont-elles importantes ?

- Outre le risque d'évoluer vers un stade terminal nécessitant la mise en place d'une dialyse, les patients en insuffisance rénale chronique ont aussi un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Les options médicamenteuses pour ralentir le déclin de la fonction rénale chez ces patients sont limitées. Pendant longtemps, les IECA et les sartans étaient les seules options disponibles. Récemment, des bénéfices rénaux et cardiovasculaires ont également été démontrés avec certaines gliflozines, en présence ou non d'un diabète (voir Folia d'octobre 2019 et Folia de février 2021). Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale dans le monde.
- Commercialisée en Belgique depuis le 1er février 2023, la finérénone est un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes qui a pour indication le traitement de l'insuffisance rénale chronique avec albuminurie chez les adultes atteints de diabète de type 2 (voir Répertoire 1.4.2. Diurétiques d'épargne potassique). C'est la première molécule de cette classe médicamenteuse à être proposée dans cette indication et elle pourrait représenter un élargissement important des options médicamenteuses chez ces patients.

  - L'hypothèse que l'aldostérone serait impliquée dans des processus d'inflammation et de fibrose sous-jacents de l'insuffisance rénale chronique, n'est pas nouvelle. Pourtant, les traitements à base de spironolactone et d'éplérénone, des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) disponibles depuis longtemps, n'ont pas encore fait l'objet d'études à grande échelle dans cette population, notamment par crainte des effets indésirables graves et invalidants (hyperkaliémie, gynécomastie) auxquels cette population est particulièrement sensible. Les données issues d'études de petite taille et à court terme montrent une réduction significative de l'albuminurie, par rapport à la mesure de référence, avec la spironolactone et l'éplérénone, mais on manque de données sur des critères d'évaluation forts et à plus long terme[1,2].
  - La finérénone est un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, hautement sélectif du récepteur minéralocorticoïde. La finérénone est distribuée différemment dans l'organisme et agit différemment sur les récepteurs minéralocorticoïdes. Ses effets thérapeutiques et indésirables pourraient donc différer de ceux des ARM stéroïdiens, bien qu'il n'y ait pratiquement pas de données d'études cliniques à ce sujet[2].

Protocole des études

- L'efficacité de la finérénone chez les patients diabétiques de type 2 en insuffisance rénale chronique a été évaluée dans deux grandes études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo.
  La première étude, **FIDELIO-DKD**[3], a été menée principalement chez des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère avec macroalbuminurie (voir plus d'infos). Le critère d'évaluation primaire était un critère rénal composite (insuffisance rénale, baisse persistante du DFGe de 40% ou plus, décès d'origine rénale). Le principal critère d'évaluation secondaire était un critère cardiovasculaire composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque).
  La deuxième étude, **FIGARO-DKD**[4], a été conçue pour étudier la finérénone dans certains groupes de patients qui étaient sous-représentés, voire exclus, de l'étude FIDELIO-DKD. L'étude FIGARO-DKD incluait principalement des patients présentant une insuffisance rénale moins sévère avec une albuminurie moins élevée (voir plus d'infos). Le critère d'évaluation primaire était un critère cardiovasculaire composite, et le principal critère d'évaluation secondaire était un critère rénal composite. Les composantes des critères d'évaluation composites rénaux et cardiovasculaires étaient identiques dans les deux études.
- Les deux études ont été sponsorisées par le fabricant de la finérénone, qui a également fourni l'analyse statistique.
- Les deux études incluaient des patients diabétiques de type 2 en insuffisance rénale chronique traités par un IECA ou un sartan à

la dose maximale tolérée. Les principaux critères d'exclusion étaient une kaliémie supérieure à 4,8 mmol/l et la présence d'une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.

- La dose cible dans le groupe intervention était de 20 mg de finérénone une fois par jour. Les patients présentant un DFGe ≤ 60 ml/min/1,73m² ont reçu une dose initiale réduite (10 mg une fois par jour), qui a été augmentée à 20 mg une fois par jour après 1 mois, pour autant que la kaliémie restait ≤ 4,8 mmol/l et que la fonction rénale était stable.

	FIDELIO-DKD[3]	FIGARO-DKD[4]
Critères d'inclusion	– diabète de type 2 et – maladie rénale chronique, définie comme ■ soit un rapport albuminurie/créatininurie entre 30 et 300 mg/g et un DFGe entre 25 et 60 ml/min/1,73 m² et des antécédents de rétinopathie diabétique ■ soit un rapport albuminurie/créatininurie entre 300 et 5000 mg/g et un DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73 m² – traitement par un IECA ou un sartan à la dose maximale tolérée – kaliémie ≤ 4,8 mmol/l	– diabète de type 2 et – maladie rénale chronique, définie comme ■ soit un rapport albuminurie/créatininurie entre 30 et 300 mg/g et un DFGe entre 25 et 90 ml/min/1,73 m² ■ soit un rapport albuminurie/créatininurie entre 300 et 5000 mg/g et un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² – traitement par un IECA ou un sartan à la dose maximale tolérée – kaliémie ≤ 4,8 mmol/l

Le critère d'évaluation rénal était composé de: insuffisance rénale, baisse persistante du DFGe de 40% ou plus et décès d'origine rénale. L'insuffisance rénale était définie comme une baisse du DFGe < 15 ml/min/1,73 m² ou le développement d'une insuffisance rénale terminale (nécessité d'une dialyse prolongée, pendant plus de 90 jours, ou transplantation rénale).
Le critère d'évaluation cardiovasculaire était composé de: décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
Dans les deux études, la mortalité globale et les hospitalisations (toutes causes confondues) étaient des critères d'évaluation secondaires.

Résultats en bref

- L'étude FIDELIO et l'étude FIGARO incluaient respectivement 5674 et 7352 patients âgés en moyenne de 65 ans, dont 70% de sexe masculin. La très grande majorité des patients étaient traités par un IECA ou un sartan et des médicaments hypoglycémiants. Seule une petite proportion de patients était traitée par des gliflozines ou des analogues du GLP-1 (moins de 10% dans chaque cas). Le contrôle tensionnel et glycémique était plutôt bon en moyenne, mais la population souffrait clairement d'obésité et comptait encore 14 à 18% de fumeurs. La grande majorité des patients de l'étude FIDELIO présentaient une insuffisance rénale de stade 3 ou 4 et un rapport albuminurie/créatininurie très élevé (>300 mg/g). Dans l'étude FIGARO, un peu moins de 40% des patients seulement présentaient une insuffisance rénale de stade 3 ou 4 et environ la moitié des patients présentaient un rapport albuminurie/créatininurie très élevé (>300 mg/g).
- L'étude FIDELIO a observé une différence en faveur de la finérénone, tant pour le critère d'évaluation composite rénal (primaire) que pour le critère d'évaluation composite cardiovasculaire (secondaire), avec un nombre de sujets à traiter (NST) de 29 sur 3 ans pour le critère d'évaluation rénal et un NST de 42 sur 3 ans pour le critère d'évaluation cardiovasculaire.
  L'étude FIGARO a seulement observé une différence en faveur de la finérénone pour le critère composite cardiovasculaire (primaire), avec un NST de 47 sur 3,5 ans. Pour le critère composite rénal (secondaire), aucune différence n'a été observée entre le groupe intervention et le groupe placebo.
  Aucune étude n'a mis en évidence un effet de la finérénone sur la mortalité globale.
  Dans les deux études, on a observé une légère différence d'environ 3 mmHg dans la pression artérielle systolique entre les deux groupes en faveur de la finérénone; l'HbA1c et le poids corporel n'ont pas été influencés.
- Globalement, dans les deux études, aucune différence significative n'a été observée entre la finérénone et le placebo en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables graves ou d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étudié.
  L'hyperkaliémie était toutefois deux fois plus fréquente dans le groupe finérénone que dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients	FIDELIO-DKD[3] (n = 5674)	FIGARO-DKD[4] (n = 7352)
âge moyen, sexe	65,6 j, 70,2% man	64,1 j, 69,4% man
taux d'HbA1c moyen	7,7%	7,7%
pression artérielle systolique moyenne	138,0 mmHg	135,8 mmHg
IMC moyen	31,1 kg/m²	31,4 kg/m²
fumeur	14,2%	17,5%
fonction rénale (DFGe) ≥60 ml/min/1,73m² <60 ml/min/1,73m²	 11,6% 88,4%	 61,7% 39,3%
albuminurie (UACR) <300 mg/g ≥300 mg/g	 12,5% 87,5%	 49,2% 50,7%
médicaments au début de l'étude IECA ou sartan médicaments hypoglycémiants gliflozine analogue du GLP-1	 99,9% 97,4% 4,6% 6,9%	 99,9% 97,9% 8,4% 7,5%

Résultats (finérénone vs placebo)	FIDELIO-DKD[3] (suivi médian: 2,6 ans)	FIGARO-DKD[4] (suivi médian: 3,4 ans)
critère d'évaluation composite rénal	17,8% vs 21,1% RH 0,82 (IC à 95% 0,73 à 0,93) p = 0,001 NST: 29 sur 3 ans	9,5% vs 10,8% RH 0,87 (IC à 95% 0,76 à 1,01) NS (critère d'évaluation secondaire)
critère d'évaluation composite cardiovasculaire	13,0% vs 14,8% RH 0,86 (IC à 95% 0,75 à 0,99) p = 0,03 NST: 42 sur 3 ans (critère d'évaluation secondaire)	12,4% vs 14,2% RH 0,87 (IC à 95% 0,76 à 0,98) p = 0,03 NST: 47 sur 3,5 ans
mortalité globale (critère d'évaluation secondaire)	7,7% vs 8,6% RH 0,90 (IC à 95% 0,75 à 1,07) NS	9,0% vs 10,1% RH 0,89 (IC à 95% 0,77 à 1,04) NS

En ce qui concerne le critère d'évaluation rénal, la baisse persistante du DFGe (≥ 40%) représentait la plus grande proportion d'événements dans les deux études, avec une différence significative en faveur de la finérénone dans chacune des études[5]. Dans l'étude FIGARO, le bénéfice sur le critère d'évaluation cardiovasculaire était principalement dû à une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Dans l'étude FIDELIO, le bénéfice sur le plan cardiovasculaire n'était pas lié à l'une des composantes du critère d'évaluation composite[5].

Effets indésirables finérénone vs placebo)	FIDELIO-DKD[1]	FIGARO-DKD[2]
effets indésirables graves ayant conduit à l'arrêt du traitement	31,9% vs 34,3% 7,3% vs 5,9%	31,4% vs 33,2% 5,6% vs 5,0%
hyperkaliémie ayant conduit à l'arrêt du traitement	18,3% vs 9,0% 2,3% vs 0,9%	10,8% vs 5,3% 1,2% vs 0,4%

Limites des études

- Les deux études incluaient **seulement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2**. Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'effet de la finérénone dans l'insuffisance rénale chronique en dehors du diabète de type 2.
- L'insuffisance cardiaque est fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou de diabète. Les deux études ont toutefois exclu les patients souffrant d'**insuffisance cardiaque** à fraction d'éjection réduite parce que les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone) font déjà partie de l'algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque. L'association de deux antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes est contre-indiquée et il n'était pas possible de simplement remplacer l'éplérénone ou la spironolactone par la finérénone dont l'efficacité dans cette indication n'est pas encore établie. Des études évaluant spécifiquement la finérénone chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sont déjà en cours.

- Plusieurs **gliflozines et analogues du GLP-1** ont entretemps été associés à un bénéfice sur des critères d'évaluation cardiovasculaires et/ou rénaux. En raison du nombre limité de patients traités par gliflozines ou analogues du GLP-1 dans les deux études et à défaut d'études comparatives directes, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité de la finérénone par rapport à ces médicaments, ni sur l'efficacité et la sécurité de la finérénone en association à ces médicaments. Les chercheurs et certains commentateurs ont réalisé une comparaison indirecte avec les gliflozines en se basant notamment sur les études CREDENCE (voir Folia d'octobre 2019) et DAPA-CKD (voir Folia de février 2021) et soutiennent que l'effet de la finérénone serait plus faible que celui des gliflozines[6,7]. Il existe toutefois des différences importantes entre ces études et les études sur la finérénone en termes de population étudiée, de protocole et de critères d'évaluation. Toujours sur la base de comparaisons indirectes, le guideline KDIGO sur le traitement du diabète chez les patients en insuffisance rénale chronique privilégie les gliflozines, associées à un IECA ou à un sartan, à la finérénone comme stratégie de première intention pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale[8]. Seules des études comparatives directes peuvent élucider la place de la finérénone par rapport aux gliflozines. Une étude est actuellement en cours qui compare la finérénone à l'empagliflozine et à l'association finérénone-empagliflozine.

Commentaire du CBIP

- Au vu de ces premiers résultats encourageants, la finérénone semble être un enrichissement de l'arsenal thérapeutique encore limité de l'insuffisance rénale chronique. Pour l'instant, la finérénone a seulement été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2. La plupart des commentateurs estiment que l'effet de la finérénone par rapport au placebo est plutôt modeste[9].
- Au moment de la procédure d'enregistrement de la finérénone auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA), seules les données de l'étude FIDELIO étaient entièrement disponibles. Initialement, le fabricant avait demandé l'indication suivante: ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale et prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (stade 3 et 4 avec albuminurie) et de diabète de type 2. Contrairement à la FDA américaine, l'EMA n'a pas accepté l'indication « en prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires », n'étant pas suffisamment convaincue que le finérénone apporte un bénéfice substantiel sur ce plan[5].
- L'étude FIDELIO a principalement inclus des patients souffrant d'**insuffisance rénale à un stade avancé** (stade 3-4 avec albuminurie sévère). Le bénéfice d'un traitement par finérénone est moins clair chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale moins sévère (stade 1-2 et/ou albuminurie modérée). Dans l'étude FIGARO, qui portait sur une population plus hétérogène avec un risque de base plus faible, les bénéfices observés avec la finérénone étaient moins évidents. Il est difficile donc difficile de déterminer quels autres groupes de patients pourraient retirer un bénéfice de la finérénone. Néanmoins, l'EMA a récemment étendu l'indication à tous les stades de l'insuffisance rénale avec albuminurie[10].
- L'indication octroyée inclut tous les stades d'insuffisance rénale. Cependant, dans les deux études, la limite inférieure du DFGe était de 25 ml/min/1,73m^2. La finérénone n'a donc pas été suffisamment évaluée chez une grande partie des patients atteints d'**insuffisance rénale de stade 4** (à savoir ceux dont le DFGe est compris entre 15 et 25 ml/min/1,73m^2). Le RCP indique également qu'il n'est pas recommandé d'initier la finérénone chez les patients avec un DFGe inférieur à 25 ml/min/1,73m^2; le traitement initié peut toutefois être poursuivi tant que le DFGe n'est pas inférieur à 15 ml/min/1,73m^2. Les critères de remboursement belges actuels se calquent sur les critères d'inclusion de l'étude FIDELIO, en suivant la même limite inférieure de 25 ml/min/1,73m^2, et en limitant le remboursement aux insuffisances rénales chroniques de stade 3 et 4 (situation au 31/03/2023).
- Les études avaient un suivi médian de 2,6 et 3,4 ans. Tant le diabète que l'insuffisance rénale sont des maladies chroniques dont le traitement est poursuivi pendant de nombreuses années. Le profil d'efficacité et d'innocuité de la finérénone **à plus long terme** reste à élucider[6].
- **L'hyperkaliémie** reste une préoccupation majeure lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, en particulier chez les patients en insuffisance rénale (la spironolactone et l'éplérénone sont formellement contre-indiquées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère). Bien que les chercheurs affirment que la finérénone provoquerait moins fréquemment une hyperkaliémie que la spironolactone ou l'éplérénone, ceci est peu documenté dans le cadre d'études cliniques[2]. Le risque d'hyperkaliémie peut être encore accru par les interactions éventuelles avec les médicaments utilisés concomitamment (autres médicaments provoquant une hyperkaliémie (voir le Répertoire Intro.6.2.7.) ou inhibiteurs du CYP3A4 (voir letableau Ic du Répertoire Intro.6.3.)). Il importe que la finérénone soit utilisée uniquement dans l'indication qui lui a été octroyée et moyennant la surveillance étroite de la kaliémie, ce qui reste problématique, surtout en première ligne, le dosage du potassium étant associé à un risque d'erreurs en phase préanalytique (hémolyse lors du prélèvement sanguin, conditions de transport sous-optimales, délai trop long entre le prélèvement et l'analyse).
- A priori, les études semblent avoir été menées chez des patients dont la glycémie et la tension artérielle étaient assez bien contrôlées. Étant donné que seules les valeurs moyennes sont rapportées et qu'elles se situent à la limite supérieure des valeurs cibles, nous pouvons supposer qu'une proportion substantielle de patients n'était pas contrôlée de manière optimale. Notons aussi que le taux de tabagisme et l'IMC moyen restaient assez élevés. On peut se demander quel bénéfice pourrait être obtenu avec une gestion plus stricte de ces facteurs de risque, par rapport au bénéfice obtenu en ajoutant encore un médicament supplémentaire à

la prise en charge de patients souvent polymédiqués.

- Un mois de traitement à la finérénone coûte plus de 70 euros. Compte tenu de son effet plutôt modeste, une analyse coût-efficacité approfondie s'impose, d'autant plus que le nombre de patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale augmente. On peut aussi se demander si les ARM déjà disponibles (l'éplérénone et surtout la spironolactone, beaucoup moins coûteuse) pourraient avoir une efficacité similaire avec un profil d'effets indésirables similaire dans l'insuffisance rénale chronique[9,11]. Mais comme il s'agit de médicaments bon marché et non brevetés, il est peu probable que cette question soit un jour étudiée dans le cadre d'études cliniques à grande échelle.

Sources

1 Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindharth M et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016;17:127. doi: 10.1186/s12882-016-0337-0

2 Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauerschans J, Haller H et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medecine *Eur Heart J*. 2021;42:152-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa736

3 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2020;383:2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845

4 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2021;385:2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956

5 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report EMA/78746/2022, 16 December 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf

6 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Finerenone – Halting relative hyperaldoosteronism in chronic kidney disease *N Engl J Med*. 2020;383:2285-6. doi: 10.1056/NEJMe2031382

7 Mayne KJ, Herrington WG. In patients with type 2 diabetes and CKD, finerenone improved CV and kidney outcomes *Ann Intern Med*. 2022;175:JC54. doi: 10.7326/J22-0029

8 Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease *Kidney Int*. 2022; 102:s1-s127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008

9 The Medical Letter. In brief: Finerenone (Kerendia) for diabetic kidney disease *Med Letter Drugs Ther*. 2023;65:15-6. doi: 10.58347/tml.2023.1668e

10 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report (variation) EMA/41550/2023, 15 December 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kerendia-h-c-5200-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

11 Brett AS. Cardiovascular effects of finerenone, a new mineralocorticoid-receptor antagonist *NEJM Journal Watch*. 2 September 2021. https://www.jwatch.org/na54000/2021/09/02/cardiovascular-effects-finerenone-new-mineralocorticoid

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments mars 2023

Nouveautés en première ligne
- tirbanibuline (Klisyri®): kératose actinique du visage et du cuir chevelu
- vaccin tétravalent contre la dengue (Qdenga®)

Nouveautés en médecine spécialisée
- mésalazine 1600 mg (Asamovon®) : colite ulcéreuse
- tézépelumab (Tezspire®) : asthme sévère non contrôlé

Nouveautés en oncologie
- enfortumab vedotin (Padcev®) : carcinome urothélial
- tépotinib (Tepmetko®) : cancer bronchique non à petites cellules

Durée d'utilisation
- stérilet au lévonorgestrel (Mirena®)

Remboursements
- fumarate de diméthyle (Skilarence®)
- leuproréline (Depo-Eligard®)
- upadacitinib 30 et 45 mg (Rinvoq®)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- butoconazole par voie vaginale (Gynomyk®)
- norfloxacine (Norfloxacine EG)
- noscapine comprimés (Noscaflex®)
- Sterculia urens (Normacol®)

▼: 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.
contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).
contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 60 et 30 ml/min).

Les actualités médicamenteuses de ce mois de mars prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 3 mars. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'avril.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 17 mars.

Nouveautés en première ligne

tirbanibuline (Klisyri®▼)

La tirbanibuline (Klisyri®▼, chapitre 15.12) est un **traitement topique** ayant pour indication le traitement de la **kératose actinique** non hyperkératosique et non hypertrophique du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte (synthèse du RCP).
Il s'agit d'un inhibiteur des microtubules qui induit l'apoptose. Ce type de produit est habituellement utilisé par voie parentérale en oncologie.
Les kératoses actiniques sont fréquentes chez les personnes âgées à la peau claire qui se sont beaucoup exposées au soleil. Elles peuvent régresser spontanément ou évoluer vers des carcinomes épidermoïdes (dans 0,5% des cas selon certaines sources). Les récidives sont fréquentes.[1-3]

Commentaire du CBIP
La **place** de la tirbanibuline dans le traitement de la kératose actinique est encore **à déterminer**.
Elle est **efficace à court terme** pour faire disparaître ou réduire les lésions. La tirbanibuline n'a **pas été comparée directement aux autres traitements** de la kératose actinique (p.ex. cryothérapie, fuorouracil ou thérapie photodynamique). Elle nécessite une **durée d'utilisation plus limitée**, ce qui pourrait être un avantage.
L'efficacité et l'innocuité à plus long terme ne sont pas connus. On ne sait pas si elle réduit le risque d'évolution en carcinome.

Les mesures de protection habituelles par rapport à l'exposition au soleil sont le meilleur moyen de prévention.

Efficacité

- La tirbanibuline a été évaluée dans deux études randomisées contrôlées versus placebo chez 700 patients (âge moyen 69 ans) présentant une kératose actinique du visage ou du cuir chevelu. La majorité des patients avait auparavant reçu un autre traitement local.
- Après 57 jours, les données groupées des deux études ont montré les résultats suivants :
  - **Plus de disparition complète des lésions sous tirbanibuline que sous placebo** (49% versus 9%, différence statistiquement significative).
  - Plus de disparition partielle (>75% de disparition des lésions) sous tirbanibuline (72% versus 18%).
  - L'efficacité était plus grande sur le visage que sur le cuir chevelu.
  - Aucun carcinome n'a été diagnostiqué dans le groupe traité ou le groupe placebo.
- Après un an, 47% des patients chez qui les lésions avaient disparu au jour 57 ont présenté une récidive, et 73% ont présenté une récidive ou de nouvelles lésions. Le pourcentage de patients sans lésions était de 27%.[4-7]
- Une comparaison indirecte dans une méta-analyse en réseau ne permet pas de tirer de conclusions sur une différence d'efficacité entre la tirbanibuline, l'imiquimod ou le fluorouracil.[8]

Innocuité

- Effets indésirables : réactions locales transitoires
  - Très fréquent : érythème (90%), desquamation (80%), croûtes, gonflement, érosion.
  - Fréquent (8-9%) : douleur, prurit, vésicules et pustules.
- Grossesse et allaitement : par manque de données, l'administration pendant la grossesse ou l'allaitement est déconseillée.
- Précautions particulières
  - Eviter tout contact avec les yeux, les lèvres, l'intérieur des oreilles ou des narines.
  - La pommade ne doit pas être appliquée sur une peau lésée.
  - La prudence est conseillée chez les patients immunodéprimés.[9]

Posologie : une application par jour pendant 5 jours en respectant certaines précautions (voir RCP : Mode d'administration).

Coût : 62,75 €, remboursé en a !

vaccin tétravalent contre la dengue (Qdenga®▼)

Un vaccin tétravalent contre la dengue (**Qdenga®▼**), chapitre 12.1.1.16.) est commercialisé avec pour indication la **prévention de la dengue à partir de l'âge de 4 ans** (synthèse du RCP). Il s'agit d'un **vaccin vivant atténué** contenant les 4 souches du virus de la dengue (DENV1, 2, 3 et 4), qui circulent généralement ensemble dans les zones endémiques.[1]
Le vaccin a été testé **chez des enfants** de 4 à 16 ans **vivants en en zone endémique**. Dans ces populations, il s'est avéré **efficace pour diminuer la fièvre et les hospitalisations dues à la dengue** jusqu'à 3 ans après la 2ème dose. L'utilité d'une dose de rappel n'est pas connue, mais une étude est en cours.
L'évaluation de l'efficacité de la vaccination chez les adultes est basée sur des études d'immunogénicité (réponse immunitaire non-inférieure à celle obtenue chez les enfants et les adolescents).
Son profil d'innocuité est celui des vaccins vivants.
Il est disponible via les hôpitaux (clinique des voyages) et les officines publiques.
Commentaire du CBIP
Sa **place** éventuelle dans la **prévention de la dengue chez les voyageurs n'est pas connue**. Une recommandation du Conseil Supérieur de la Santé est en cours d'élaboration (situation au 13/03/2023). Elle fera l'objet d'un article Folia quand elle sera publiée. Pour la prévention de la dengue, les mesures de prévention habituelles contre les piqûres de moustique restent primordiales.

Efficacité

- Une étude a évalué l'efficacité du vaccin tétravalent (2 doses à 3 mois d'intervalle) chez 20 000 enfants de 4 à 16 ans dans des zones endémiques (Amérique Latine et Asie).
- Le vaccin s'est avéré efficace pour diminuer le risque de fièvre provoquée par la dengue dans les 30 jours à 12 mois après la seconde dose (efficacité 80,2%, critère primaire), et pour diminuer les hospitalisations dues à la dengue dans les 30 jours à 18 mois

après la seconde dose (95,4%, critère secondaire).[1-3]
- L'efficacité varie suivant le sérotype. Le vaccin ne semble pas efficace pour protéger contre la souche DENV-3 chez les personnes séronégatives lors de la vaccination.
- Les données pour évaluer l'efficacité contre la souche DENV-4 sont insuffisantes.
- Une étude montre un maintien de la protection à 3 ans après la vaccination :
  - Protection contre la fièvre due à la dengue : 54% chez les personnes séronégatives au moment de la vaccination et 65% chez les personnes séropositives (ayant déjà été exposées à une infection par la dengue).
  - Protection contre les hospitalisations due à la dengue: 77% chez les séronégatifs et 86% chez le séropositifs.[4]
- Une étude avec une dose booster (administrée environ 4 ans après la 2ème dose) est en cours.[5]

Innocuité

- Les contre-indications, interactions, précautions particulières et recommandations pour la grossesse et l'allaitement sont ceux des vaccins et en particulier des vaccins vivants atténués (voir 12.1. dans le Répertoire).
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (≥ 10%) : infections des voies respiratoires supérieures, diminution d'appétit, céphalées, somnolence, irritabilité, myalgie, réactions au site d'injection, malaise, asthénie, fièvre.
  - 49% des patients séronégatifs auparavant et 16% des patients séropositifs ont présenté une virémie vaccinale (céphalées, myalgies, arthralgies, éruption cutanée) dans la 2ème semaine après la 1ère injection, d'une durée moyenne transitoire de 4 jours.
- Interactions
  - Le vaccin contre la dengue peut être administré en même temps que le vaccin contre l'hépatite A ou la fièvre jaune, mais à des sites d'injection différents.[6]

Posologie : 2 injections sous-cutanées dans la partie supérieure du bras à 3 mois d'intervalle.

Coût : 89,70€ pour une injection, non remboursé au 1er mars 2023.

Nouveautés en médecine spécialisée

mésalazine 1600 mg (Asamovon®)

La mésalazine existe maintenant **au dosage de 1600 mg (Asamovon® ,** comprimés à libération modifiée, chapitre 3.7.3) avec pour indication, comme les autres dosages de mésalazine, le traitement d'entretien et des phases aiguës de **colite ulcéreuse** (synthèse du RCP). Voir Répertoire pour le positionnement et le profil d'innocuité de la mésalazine.

Posologie

- Traitement d'entretien : 1 comprimé p.j.
- Traitement de la phase aiguë : jusqu'à 4800 mg p.j. en une ou plusieurs prises.[1]

Coût : 69,75€ pour 60 comprimés, remboursé en b au 1er mars 2023.

tézépelumab (Tezspire®▼)

Le tézépelumab (**Tezspire®▼,** chapitre 12.3.2.6.5.) est le premier anticorps monoclonal anti-lymphopoïétine stromale thymique (**anti-TSLP**). Il a pour indication le **traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé** malgré un corticostéroïde inhalé à forte dose associé à un autre traitement chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans (synthèse du RCP).
Deux études d'une durée d'un an chez des adultes et des adolescents avec un asthme modéré à sévère ont montré une **efficacité** du tézépelumab pour **diminuer le taux annuel d'exacerbations**. Il n'a **pas été comparé aux autres anticorps monoclonaux utilisés dans cette indication**. Il pourrait exposer à des **effets indésirables graves** (anaphylaxie). Dans les études, des **événements cardiovasculaires** se sont produits. Son efficacité et son profil d'innocuité à plus long terme ne sont pas connus.
Commentaire du CBIP
La place éventuelle du tézépelumab concerne un nombre restreint de patients asthmatiques : 3 à 10% des patients asthmatiques ont un asthme sévère.[1]
Le tézépelumab est le seul anticorps monoclonal autorisé indépendamment du taux d'éosinophiles. Cependant, il n'a **pas fait**

l'objet d'études spécifiques chez les patients avec un faible nombre d'éosinophiles, et des données a posteriori groupées chez ce type de patients n'ont pas montré de résultat statistiquement significatif pour diminuer le nombre d'exacerbations.[2,3]
Selon GINA 2022, bien que son efficacité soit surtout démontrée chez les patients avec éosinophile élevée, le tézépelumab pourrait constituer une option chez des patients avec un asthme non-inflammatoire de type 2 (non-allergique, éosinophilie < 150/µl, fraction du FeNO < 20 ppb), mais les données sont insuffisantes chez les patients sous corticostéroïdes par voie orale.[1]
Sa **place par rapport aux autres anticorps monoclonaux n'est pas connue.**

Efficacité

Design des études principales

- Deux études versus placebo d'une durée de 52 semaines ont évalué l'efficacité du tézépelumab chez des patients à partir de l'âge de 12 ans et des adultes (étude adultes et adolescents, âge moyen 49 ans, étude avec les adultes, âge moyen 50 ans) atteints d'asthme modéré à sévère. Les critères d'inclusion incluaient en particulier l'utilisation de β2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) et de corticostéroïdes inhalé (CSI) à dose moyenne ou élevée depuis au moins 6 mois, avec dans l'année précédente au moins 2 exacerbations ayant nécessité un corticostéroïde par voie orale (CSO), ou une exacerbation ayant nécessité une hospitalisation.

Résultats des études principales

- Dans l'étude chez des adultes, après 52 semaines, le taux annualisé d'exacerbations était de 0,20 versus 0,72 (critère primaire, RR 71% ; 90% IC, 54 à 82, p<0,001 résultat statistiquement significatif).[4]
- Dans l'étude à partir de l'âge de 12 ans, après 52 semaines, le taux annualisé d'exacerbations était de 0,93 versus 2,10 (critère primaire, RR 0,44 ; 95% IC, 0,37 à 0,53 ; p<0,001, résultat statistiquement significatif).[3]
- Une analyse a posteriori de ces deux études avec les donnes groupées chez des patients avec un asthme non-inflammatoire de type 2 n'a pas montré de réduction statistiquement significative du risque d'exacerbations sous tézépelumab.[2]
- Une petite étude randomisée contrôlée chez des patients avec un asthme sévère recevant un CSO n'a pas montré, après 52 semaines, de diminution des doses de CSO nécessaires chez les patients recevant du tépézelumab.[5,6]

Innocuité

Effets indésirables

- Fréquents (1-10%) : pharyngite, éruption cutanée, arthralgie, réaction au site d'injection.

Grossesse et allaitement : par manque de données, l'administration pendant la grossesse ou l'allaitement est déconseillée.
Interactions : comme pour les autres traitements immunomodulateurs, l'administration concomitante de vaccins vivants atténués doit être évitée.
Précautions particulières

- Comme pour les autres anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme :
  - Risque de réactions d'hypersensibilité jusqu'à l'anaphylaxie.
  - Risque d'infections graves ou d'infections parasitaires (helminthiques)
- Dans les études, des événements cardiaques graves (entre autres AVC et décompensation cardiaque) se sont plus fréquemment produits dans le groupe sous tézépelumab que sous placebo. Les patients doivent être avertis des signes évocateurs d'un problème cardiaque.[7,8]

Posologie : une injection sous-cutanée par mois dans la cuisse ou l'abdomen (auto-injection possible moyennant une formation).

Coût : 1176,20€ pour une injection mensuelle, non remboursé au 1er mars 2023

Nouveautés en oncologie

enfortumab vedotin (Padcev®)

L'enfortumab vedotin (**Padcev® ,** chapitre 13.2.1, usage hospitalier, en perfusion intra-veineuse) est l'association d'un anticorps monoclonal anti-IgG1 kappa et d'un agent de perturbation des microtubules. Il a pour indication le traitement en monothérapie du **carcinome urothélial avancé** chez l'adulte ayant précédemment reçu une autre chimiothérapie et une immunothérapie (synthèse du RCP).
Par rapport à d'autres chimiothérapies, il semble **efficace pour prolonger la survie médiane d'environs 4 mois**. L'enfortumab vedotin est associé à **des effets indésirables fréquents et potentiellement graves** (réactions cutanées sévères et acidocétose

diabétique, y compris des décès).[1]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Innocuité
Effets indésirables
- Les plus fréquents (≥ 10%) : alopécie, fatigue, diminution d'appétit, neuropathie périphérique sensitive, troubles gastro-intestinaux, prurit, dysgueusie, anémie, perte de poids, éruption maculo-papuleuse, sécheresse cutanée, augmentation des enzymes hépatiques, hyperglycémie, sécheresse oculaire, éruption cutanée.
- Des réactions cutanées sévères et des hyperglycémies avec acidocétose ont entraîné des décès.

Grossesse et allaitement
- Une contraception efficace doit être utilisée par les femmes jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement, et pour les hommes jusqu'à 9 mois.

Interactions
- L'enfortumab vedotin est un substrat du CYP3A4, la prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières (à surveiller pendant toute la durée du traitement)
- Réactions cutanées sévères. Une fièvre ou un syndrome grippal peuvent être les premiers symptômes.
- Glycémie.
- Neuropathie périphérique.
- Affections oculaires : des larmes artificielles peuvent être utilisées en prévention?

Coût : 636 à 954€ selon le dosage, pour un flacon, remboursé en a !

tépotinib (Tepmetko®)

Le tépotinib (**Tepmetko®▼**, chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur de protéines kinases réversible du MET qui a pour indication le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules** avec certaines mutations MET n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (synthèse du RCP).
Le tépotinib n'a été évalué que dans une étude ouverte sans comparateur sur des critères d'évaluation intermédiaires (critère primaire réponse complète ou partielle à l'imagerie médicale). Les **effets indésirables** sont **fréquents et parfois graves** (pneumopathies interstitielles).[1]

Innocuité
Effets indésirables
- Les plus fréquents (≥20%) : oedèmes périphériques, troubles gastro-intestinaux, hypoalbuminémie, augmentation de la créatinine.
- Une pneumopathie interstitielle peut survenir dans 1% des cas (y compris des décès).

Grossesse et allaitement
- Une méthode contraceptive efficace (incluant une méthode barrière) doit être utilisée jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement (aussi bien pour les hommes que pour les femmes).

Interactions
- Le tépotinib est un substrat et un inhibiteur de la P-gp. L'usage concomitant d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYP et de la P-gp doit être évité (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) et (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Prudence en cas d'usage concomitant de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).

Précautions particulières
- L'utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère n'est pas recommandée.
- A surveiller : apparition de pneumopathie interstitielle, enzymes hépatiques, allongement de l'intervalle QT.?

Posologie : 2 comprimés 1 fois p.j.

Coût : 7950€ pour 60 comprimés

Durée d'utilisation

stérilet au lévonorgestrel (Mirena®)

La **durée d'utilisation** autorisée pour le stérilet au lévonorgestrel (Mirena®) dans le cadre de la **contraception** est prolongée jusqu'à **8 ans**. Une étude menée chez des femmes porteuses du Mirena® pendant 6 à 8 ans a montré une efficacité contraceptive similaire à celle obtenue les 5 premières années.[1] Dans ses autres indications (ménorragies et protection contre l'hyperplasie endométriale lors d'un traitement estrogénique de substitution), la durée d'utilisation reste de 5 ans.

Remboursements

fumarate de diméthyle (Skilarence®)

La spécialité à base de fumarate de diméthyle (Skilarence®), utilisée pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, **n'est plus remboursée**. Les autres spécialités à base de fumarate de diméthyle (Tecfidera® et Diméthyl Fumarate Mylan®) sont utilisées dans la sclérose en plaques, pour laquelle elles peuvent être remboursées en b sous certaines conditions.

leuproréline (Depo-Eligard®)

Le **remboursement** en a de la leuproréline, utilisée comme traitement palliatif dans le cancer de la prostate avancé, **n'est plus soumis à l'autorisation du médecin-conseil**. C'était déjà le cas pour la spécialité de triptoréline ayant également cette indication (Decapeptyl®).

upadacitinib 30 et 45 mg (Rinvoq®▼)

L'**upadacitinib aux dosages de 30 et 45 mg** est **remboursé en b** sous certaines conditions pour le traitement de la **colite ulcéreuse**. Le dosage de 15 mg était déjà remboursé dans la colite ulcéreuse, mais aussi dans la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique (voir conditions de remboursement).

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés ici:
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les indisponibilités 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.

butoconazole par voie vaginale (Gynomyk®)

Le butoconazole par voie vaginale n'est plus commercialisé. Pour le traitement local des vulvo-vaginites à Candida, d'autres dérivés azoliques peuvent être utilisés (voir recommandations BAPCOC 2022). La nystatine, récemment commercialisée, peut également être utilisée. Elle n'a pas encore reçu de positionnement de la part de la BAPCOC.

norfloxacine (Norfloxacine EG®)

La dernière spécialité à base de norfloxacine n'est plus commercialisée. Son utilisation était déconseillée en raison des faibles concentrations plasmatiques obtenues. L'utilisation des quinolones en général est à limiter en raison du risque de résistances et des effets indésirables invalidants possibles (voir Folia décembre 2018 et Folia novembre 2020). Leurs indications selon la BAPCOC sont :

les infections urinaires compliquées (à adapter en fonction de l'antibiogramme), les urétrites, orchi-épididymites, la *pelvic inflammatory disease*, ainsi qu'en cas d'allergie à la pénicilline dans les infections respiratoires chez l'adulte ou dans la diverticulite (voir 11.1.5. Quinolones.).

noscapine comprimés (Noscaflex®)

La noscapine en comprimés n'est plus commercialisée. Elle existe encore sous forme de sirop. L'usage des antitussifs est à éviter : leur efficacité n'est pas suffisamment démontrée, et ils exposent à un risque d'effets indésirables parfois graves, surtout chez les enfants et les personnes âgées. Ils sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans et déconseillés chez les enfants de moins de 12 ans.

Sterculia urens (Normacol®)

Le *Sterculia urens*, un laxatif de lest, n'est plus commercialisé. D'autres laxatifs de lest sont disponibles. En cas de constipation, si un traitement médicamenteux est indiqué, les laxatifs osmotiques sont les mieux étudiés.

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 générales

- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 10 mars 2023

Sources spécifiques

tirbanibuline

1 https://www.huidarts.com/huidaandoeningen/actinische-keratose/

2 Infosanté.be-kératose actinique

3 Rev Prescrire 2023 ; 43 (471) : 57

4 Klisyri®-EPAR- Assessment Report May 2021

5 N Engl J Med 2021; 384:512-520. DOI:10.1056/NEJMoa2024040

6 Med Lett Drugs Ther. 2021 May 3;63(1623):70-1

7 Pharma Selecta 2021 (december) Pharm Sel 2021;37:84-86.

8 Tirbanibuline bij actinische keratose. Ge-Bu July 2022. 7(56).

9 Klisyri®-Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

vaccin tétravalent contre la dengue

1 Biswal S, et al, TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869. Epub 2019 Nov 6.

2 Evaluation of a tetravalent dengue vaccine by serostatus and serotype. Wilder-Smith A.Lancet. 2020 May 2;395(10234):1402-1404. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30603-6. Epub 2020 Mar 17.PMID: 32197106. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197106/

3 *Lancet* 2020; 395: 1423–33

4 Rivera L, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117. doi: 10.1093/cid/ciab864.

5 Qdenga-EPAR-Assessment Report – octobre 2022

6 Qdenga®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

mésalazine 1600 mg

1 Asamovon®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023).

tézépelumab

1 GINA 2022_Main Report. https://ginasthma.org/gina-reports/
2 Tézépelumab_Avis ANSM_demande accès précoce_avril 2022
3 Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021;384:1800-9
4 N Engl J Med 2017;377:936-46. DOI:10.1056/NEJMoa1704064
5 Wechsler et al. Respiratory Research (2020) 21:264https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z
6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):25-6
7 Tezspire®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)
8 Tezspire®-EPAR-Assessment Report-juillet 2022

enfortumab vedotin

1 Padcev®- EPAR-Assessment Report février 2022
2 Padcev®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

tépotinib

1 Tepmetko®- EPAR-Assessment Report mai 2022
2 Tepmetko®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

Stérilet au lévonorgestrel

1 *NEJM J Watch*, October 4, 2022, reviewing Jensen JT et al. Am J Obstet Gynecol 2022 Sep 9.

Pharmacovigilance

Association fixe ibuprofène + codéine: risque d'effets indésirables graves à l'ibuprofène suite à une dépendance à la codéine

Le risque d'effets indésirables graves, notamment gastro-intestinaux et rénaux, est bien connu avec les AINS, surtout chez les patients à risque (notamment les personnes âgées) et en cas d'utilisation prolongée de doses élevées. L'association de codéine à l'ibuprofène, comme dans l'association fixe Brufen Codeine® (400 mg d'ibuprofène + 30 mg de codéine par comprimé), peut favoriser une prise chronique et un abus. Cela peut conduire à une utilisation prolongée d'ibuprofène à une dose bien supérieure à la dose recommandée.

Parmi les patients prenant l'association ibuprofène + codéine, on a rapporté des cas de toxicité rénale, gastro-intestinale et métabolique graves, avec parfois une issue fatale**, le plus souvent suite à l'utilisation de doses élevées d'ibuprofène pendant une période prolongée**. Ceci est la conséquence d'une **dépendance à la codéine**. Les principaux effets indésirables rapportés sont : perforations et hémorragies gastro-intestinales, anémie grave, insuffisance rénale, acidose rénale tubulaire, hypokaliémie grave.

Le **Comité européen de pharmacovigilance** (PRAC, *Pharmaceutical Risk Assessment Commitee*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a récemment évalué le risque **d'acidose rénale tubulaire et d'hypokaliémie** consécutif à la prise de l'association fixe ibuprofène + codéine.

- Dans la majorité des rapports d'acidose rénale tubulaire et d'hypokaliémie, les patients prenaient plus de 12 comprimés par jour, parfois pendant plusieurs années. Mais dans 3 cas, il s'agissait de patients qui avaient pris des doses thérapeutiques pendant 5 semaines (n = 1), 3 mois (n = 1) ou un an (n = 1.). Les patients dont l'âge était connu, étaient âgés entre 28 et 58 ans (âge médian : 38 ans). Dans la majorité des cas, les patients n'avaient pas d'antécédents de dépendance médicamenteuse ni de co-morbidité psychiatrique.
- En cas d'hypokaliémie et d'acidose métabolique inexpliquées ou en présence de symptômes évocateurs, tels que faiblesse générale ou diminution de la conscience, chez des patients prenant l'association ibuprofène+ codéine, une acidose rénale tubulaire doit être suspectée.
- Les RCP et les notices des spécialités contenant cette association seront mis à jour pour attirer l'attention sur ce risque[1,2].

Une recherche de la littérature et des bases de données irlandaise et européenne de pharmacovigilance a permis d'identifier 24 cas **d'acidose rénale tubulaire** et 8 cas **d'hypokaliémie** (sans acidose rénale tubulaire) pour l'association ibuprofène + codéine. Six cas d'acidose rénale tubulaire avec l'ibuprofène seul ont aussi été identifiés. Lorsqu'il était connu (n = 31), l'âge était compris entre 28 et 58 ans (âge médian : 38 ans). Dans la majorité des cas, les patients n'avaient pas d'antécédents de dépendance médicamenteuse ni de co-morbidité psychiatrique. Dans la plupart des cas, les effets indésirables ont été observés après une utilisation de l'association à doses élevées (généralement entre 12 et 40-60 comprimés par jour), pendant plusieurs mois voire plusieurs années.

Les cas **d'abus médicamenteux et de dépendance** rapportés avec l'association ibuprofène + codéine ont aussi été recherchés dans la base de données européenne de pharmacovigilance : on a identifié 99 cas de dépendance et 48 cas d'abus médicamenteux pour lesquels l'association était le seul médicament suspecté. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour ces cas étaient : hémorragie gastro-intestinale, anémie, ulcère gastro-duodénal/perforation gastro-intestinale, insuffisance rénale aiguë. L'âge moyen des patients était d'environ 40 ans.

La majorité des cas ont été rapportés dans des pays où, contrairement à la Belgique, l'association ibuprofène + codéine est en délivrance libre.

Commentaire du CBIP

- L'association fixe ibuprofène + codéine peut provoquer une dépendance, avec prise prolongée de doses élevées d'ibuprofène. En plus des risques connus de l'ibuprofène (p.ex. effets indésirables gastro-intestinaux,… : voir Répertoire 9.1.1.), il faut tenir compte d'un risque d'acidose tubulaire rénale et d'hypokaliémie. La recommandation du PRAC de reprendre ce risque dans le RCP renforce le message du Répertoire au chapitre 8.3.2. : « *La place de l'association ibuprofène + codéine n'est pas claire et son usage devrait être limité dans le temps.* ». Les données de pharmacovigilance montrent que les cas rapportés concernent aussi des personnes jeunes (âge moyen de l'ordre de 40 ans) et sans antécédents connus de dépendance médicamenteuse ou de troubles psychiatriques.
- Cet article attire l'attention sur le risque d'hypokaliémie. Ceci ne doit pas être confondu avec le risque d'hyperkaliémie associé aux

AINS, surtout chez les patients avec insuffisance rénale et les patients qui prennent des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA ou des sartans, ou qui utilisent des héparines.
- Vu le risque de dépendance au tramadol, un risque similaire ne peut être exclu avec l'association fixe tramadol + dexkétoprofène.
- **Conclusion**: Les associations fixes d'un opioïde et d'un AINS sont en principe à déconseiller, et si elles doivent quand même être utilisées, elles le seront uniquement pour un traitement de très courte durée. Si les deux médicaments doivent être utilisés simultanément, il est préférable d'utiliser les composants individuels sous forme de deux spécialités distinctes. Cela permet de mieux adapter la dose et diminue le risque d'effets indésirables des AINS.

Sources spécifiques

1 EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 26-29 September 2022News 30/09/22

2 EMA. PRAC recommendations on signals.EMA/PRAC/781568/2022 (24/10/22)

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.