Folia

Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2023

FOCUS

Conseils en matière de contraception chez les femmes ayant des antécédents et des facteurs de risque cardio-vasculaire

L'incidence des maladies cardio-vasculaires et des facteurs de risque cardio-vasculaire est en augmentation chez les femmes en âge de procréer. Pour choisir une méthode de contraception, les directives recommandent une évaluation minutieuse des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Le point sur le vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B (Bexsero®), 5 ans après sa commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation : Bexsero® protège partiellement l'enfant vacciné contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B, et la protection perdure vraisemblablement pendant 2 ans. Il n'y a pas d'effet sur le portage oropharyngé, et donc pas d'effet sur la transmission, pas plus qu'il n'y a d'immunité de groupe.

COVID-19 : automne-hiver 2023-2024

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande une dose de rappel automnal avec un vaccin à ARNm chez les personnes à haut risque, mais pas chez les personnes en bonne santé de moins de 65 ans. La protection conférée par la primovaccination et la dose de rappel contre l'infection (et donc la transmission) et les formes symptomatiques dues au variant Omicron décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable.

Le point sur le tofacitinib (Xeljanz®), 5 ans après sa commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation : l'indication initiale du tofacitinib (polyarthrite rhumatoïde) a été élargie à d'autres formes d'arthrite et à la colite ulcéreuse. Cette extension s'appuie sur des études correctes, mais le profil de sécurité reste un sujet de préoccupation.

Le point sur le baricitinib (Olumiant®), 5 ans après sa commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation : l'indication initiale du **baricitinib (Olumiant®)**, la polyarthrite rhumatoïde, a été étendue à la dermatite atopique sévère et à la pelade sévère. Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le positionnement exact du baricitinib dans le traitement de ces nouvelles indications.

Le point sur l'ixékizumab (Taltz®), 5 ans après sa commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation: L'indication de l'ixékizumab (psoriasis) a été étendue au psoriasis chez l'enfant et à certaines formes d'arthropathie. Le risque d'infections et de tumeurs malignes lié aux inhibiteurs d'IL nécessite la vigilance.

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: Folia Quiz – Sécurité des IPP

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne
- Vaccin contre le VRS (Arexvy®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée
- avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼)

Nouveautés en oncologie
- crisantaspase (Erwinase®)

Nouvelles formes
- noscapine comprimés (Nosca-Mereprine®)

Nouveaux dosages

- dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

Nouvelles indications

- bimékizumab (Bimzelx®▼)

Nouveautés homéopathiques

- Tussioban

Arrêts de commercialisation

- alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg Retard)
- lixisénatide (Lyxumia®)
- pramocaïne (Nestosyl®)
- progestérone gel vaginal (Crinone®)

Conseils en matière de contraception chez les femmes ayant des antécédents et des facteurs de risque cardio-vasculaire

Le nombre de femmes en âge de procréer atteintes de maladies cardio-vasculaires augmente, en partie en raison d'une population croissante d'adultes souffrant de cardiopathies congénitales qui ont aujourd'hui de meilleures chances de survie, et en partie en raison d'une multiplication des facteurs de risque cardio-vasculaire.
Les femmes qui ont un antécédent, des facteurs de risque ou une maladie cardio-vasculaire sont exposées à un risque accru de complications pendant la grossesse, telles que la prééclampsie et la thromboembolie. Il est dès lors très important, lors de la formulation de conseils en matière de contraception, de s'attarder sur les éventuelles contre-indications relatives et absolues de certains contraceptifs dans ce groupe de femmes. Cet article aborde les différentes méthodes de contraception, ainsi que leurs contre-indications cardio-vasculaires, en vue de permettre au médecin de prodiguer des conseils avisés.
Pour choisir une méthode de contraception, il est important d'évaluer soigneusement les facteurs de risque cardio-vasculaire. Le tabagisme, l'obésité et l'hypertension font partie des facteurs de risque susceptibles d'influencer le choix.
Les préparations combinées (estroprogestatives) ont été mises en corrélation avec un risque légèrement accru d'événements cardio-vasculaires, surtout chez les fumeuses et les patientes âgées de plus de 35 ans. Les préparations combinées sont contre-indiquées dans dans certaines maladies cardio-vasculaires. Les monopréparations progestatives et les dispositifs intra-utérins peuvent constituer des options plus sûres, selon les facteurs de risque et les besoins individuels.
En résumé, il est essentiel de tenir compte de la santé cardio-vasculaire d'une femme au moment de choisir sa méthode de contraception.

Maladies cardio-vasculaires et grossesse

Le nombre de femmes en âge de procréer atteintes d'une maladie cardio-vasculaire ou présentant un antécédent de maladie cardio-vasculaire est en augmentation. Aux États-Unis, par exemple, on estime que 11,5 % environ des femmes âgées de 20 à 39 ans souffrent de maladies cardio-vasculaires ou de facteurs de risque cardio-vasculaire (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, AVC et hypertension)[1]. Il n'y a pas de données disponibles pour l'Europe ou pour la Belgique.

Cette augmentation peut en partie s'expliquer par le nombre croissant d'enfants souffrant de cardiopathies congénitales qui atteignent l'âge adulte, mais en partie aussi, et dans une mesure plus importante, par le nombre croissant de jeunes femmes présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire (tels qu'hypertension, diabète, obésité, etc.).

Les femmes qui ont un antécédent, des facteurs de risque ou une maladie cardio-vasculaire sont exposées à un risque accru de certaines complications pendant la grossesse, telles que la prééclampsie et la thromboembolie. Qui plus est, elles prennent souvent des traitements chroniques qui peuvent être contre-indiqués pendant la grossesse ou qui peuvent interagir avec certaines formes de contraception. Au vu de ces risques, il est essentiel d'informer ces femmes quant aux méthodes de contraception adéquates afin d'éviter de potentielles complications en cas de grossesse non planifiée et non désirée.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire, comme le tabagisme et le surpoids, sont importants lors du choix d'une méthode de contraception, car ils peuvent aggraver le risque de complications cardio-vasculaires. D'après l'enquête de santé de 2018, 14,2 % des femmes âgées de 20 à 24 ans fument quotidiennement et 15,9 % des adultes est en situation d'obésité (IMC $\geq$ 30)[2].

Pour les femmes qui sont exposées à un risque élevé de complications cardio-vasculaires en cours de grossesse ou qui reçoivent des médicaments tératogènes, il est recommandé d'opter pour une forme de contraception sûre et durable, comme un dispositif intra-utérin (DIU), un implant sous-cutané ou une stérilisation définitive.

Dans le présent article, nous abordons les facteurs de risque cardio-vasculaire et leur impact sur le choix d'une méthode de contraception. Nous nous attardons également sur l'innocuité de différentes méthodes de contraception en présence de maladies cardio-vasculaires.

La sécurité des différentes formes

Méthodes contraceptives associant estrogènes et progestatif (préparations combinées)

L'utilisation d'estroprogestatifs comme contraception, que ce soit en présentation orale, transdermique ou vaginale, augmente légèrement le risque d'événements cardio-vasculaires tels que les AVC et les crises cardiaques. Ce constat s'applique surtout aux estroprogestatifs à teneur élevée en estrogènes (> 50 mcg), aux fumeuses et aux femmes âgées de plus de 35 ans (cf. Répertoire 6.2.1. Estroprogestatifs à usage contraceptif).
En outre, il existe un risque légèrement accru de thrombose veineuse profonde lors de l'utilisation de préparations combinées contenant certains progestatifs (cf. Folia de décembre 2020). Les préparations monophasiques de deuxième génération semblent présenter le meilleur rapport bénéfice/risque.
Le risque de thrombose veineuse profonde est plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest (cf. Répertoire 6.2. Contraception).
Le traitement hormonal combiné est contre-indiqué chez les personnes atteintes de cardiopathies congénitales compliquées et de certaines pathologies cardiaques acquises. Les femmes qui cumulent plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire sont soumises à une contre-indication relative, et parfois absolue, au traitement hormonal combiné (cf. tableau 1) [3-5]. Dans ces cas, il est recommandé d'utiliser une contraception à base de progestatifs seuls ou une contraception non hormonale.

Tableau 1: Contre-indications cardio-vasculaires aux préparations combinées (maladies cardio-vasculaires et facteurs de risque cardio-vasculaire)
Contre-indication absolue :
Antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, thrombophilie (résistance à la protéine C activée par mutation du facteur V de Leiden, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C)
Antécédent d'AVC ischémique, d'infarctus du myocarde ou d'artériopathie périphérique
Facteurs de risque cardio-vasculaire tels que : • Tabagisme (> 15 cigarettes par jour) et âge > 35 ans • Pression artérielle systolique > 160 mm Hg et pression artérielle diastolique > 105 mm Hg
Diabète avec néphropathie, rétinopathie, neuropathie ou autres affections vasculaires
Valvulopathies et cardiopathies congénitales compliquées (p. ex. par une hypertension artérielle pulmonaire)
Fibrillation auriculaire
Cardiomyopathie avec trouble de la fonction cardiaque
Migraine avec aura
Contre-indication relative
Antécédent familial au 1er degré de TEV, avec ou sans thrombophilie établie
Facteurs de risque cardio-vasculaire tels que : • Tabagisme (< 15 cigarettes par jour) et âge > 35 ans • Pression artérielle systolique > 140 mm Hg et pression artérielle diastolique > 90 mm Hg • IMC supérieur ou égal à 35

Progestatifs en monopréparation

Les progestatifs en monothérapie utilisés comme contraceptifs ne s'accompagnent généralement pas d'un risque accru de thrombose veineuse, et cela s'applique tant aux préparations orales qu'à l'implant sous-cutané. L'injection d'un contraceptif est associée à une potentielle légère augmentation du risque de thromboembolie et n'est dès lors pas conseillée chez les femmes qui sont exposées à un risque très élevé de thromboembolie veineuse, par exemple les femmes qui ont un antécédent de thromboembolie veineuse (cf. Folia de février 2014)[6].
Les données de sécurité limitées ne montrent aucune association entre l'usage de progestatifs oraux en monopréparation et la survenue d'événements cardio-vasculaires.

Dispositifs intra-utérins

Les **dispositifs intra-utérins au cuivre** peuvent être associés à des menstruations plus abondantes et plus longues, qui peuvent surtout être notables chez les utilisatrices d'anticoagulants ou d'antiagrégants. Cela peut être une raison d'éviter les dispositifs intra-utérins au cuivre. Dans ces cas, il convient de privilégier les contraceptifs qui réduisent fortement la fréquence des saignements, comme un DIU hormonal, une injection contraceptive ou des progestatifs oraux[1].
Les **dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel** provoquent souvent une aménorrhée (absence de menstruations), ce qui peut être bénéfique pour les utilisatrices d'anticoagulants. En outre, les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel ne sont pas associés à un risque accru de thromboembolie veineuse (cf. Folia de février 2014).
Il existe, lors de la mise en place d'un DIU, un faible risque de réaction vasovagale, qui peut être plus sévère chez les patientes atteintes d'affections précharge-dépendantes, comme une hypertension artérielle pulmonaire ou une sténose sévère des valves cardiaques. Cette réaction est le plus souvent de courte durée et peut être atténuée par une analgésie et une information adéquates de la patiente. En général, elle ne constitue pas une contre-indication à la pose d'un DIU[1].

Conclusion

- Les femmes qui ont un antécédent cardiovasculaire, qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire ou qui souffrent de maladies cardiovasculaires sont exposées à un risque accru de complications pendant la grossesse. Une attention particulière doit être portée à ce groupe de femmes en matière de contraception afin d'éviter les complications en cas de grossesses non planifiées. Une évaluation minutieuse des facteurs de risque cardio-vasculaire est nécessaire pour choisir une méthode de contraception.
- Les préparations combinées (estroprogestatives) peuvent être associées à un risque légèrement accru d'événements cardio-vasculaires, surtout chez les fumeuses et les femmes âgées de plus de 35 ans, et elles sont contre-indiquées en présence de certaines maladies cardio-vasculaires. Au sein du groupe des préparations combinées, les préparations monophasiques de deuxième génération présente le meilleur rapport bénéfice/risque en ce qui concerne le risque de thrombose veineuse profonde. Le risque de thrombose veineuse profonde est plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest.
- Les monopréparations progestatives et les dispositifs intra-utérins peuvent constituer des options plus sûres dans certaines situations, en fonction des facteurs de risque et des besoins individuels.

Bronnen/Sources

1 Contraception in Women With Cardiovascular Disease Kathryn J. Lindley, MD; Stephanie B. Teal, MD, MPH

2 ENQUÊTE DE SANTÉ PAR EXAMEN BELGE 2018 « Belgian Health Examination Survey » (BELHES) (https://www.sciensano.be/fr/biblio/enquete-de-sante-par-examen-belge-2018)

3 Recommandation du NHG relative à la contraception. Publiée en mai 2020. Dernière mise à jour en avril 2023.

4 Guide de pratique clinique de Domus Medica sur la contraception hormonale. Publié en avril 2012.

5 Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2016). 2016. http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2016.pdf

6 Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4944. Published 2012 Aug 7. doi:10.1136/bmj.e4944

Le point sur le vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B (Bexsero®), 5 ans après sa commercialisation

- **Bexsero®** (Répertoire 12.1.2.5.) a été, en 2017, le **premier vaccin contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B** disponible en Belgique [cf. Informations récentes mars 2017 dans les Folia d'avril 2017]. Il peut être utilisé à partir de l'âge de 2 mois. Depuis lors, un 2e vaccin a été commercialisé : Trumenba®, indiqué à partir de l'âge de 10 ans. Il n'y a pas d'études comparatives entre Bexsero® et Trumenba®. Contrairement aux autres types de méningocoques, il n'est pas possible de développer un vaccin polysaccharidique conjugué pour le méningocoque B, ce qui constitue un inconvénient pour l'immunogénicité des vaccins contre le méningocoque B [voir Folia de juillet 2013].
- Les **indications** de Bexsero®[1], le **prix** (86,52 € par injection) et les **modalités de délivrance** (sur prescription, aucun remboursement) n'ont pas changé depuis 2017.
- **Les méningocoque du sérogroupe B** restent les principaux responsables d'infections invasives à méningocoques en Belgique (les données les plus récentes datent de 2021). Pour plus de détails, cf. Les infections invasives à méningocoques en Belgique.
- Le **schéma de vaccination chez l'enfant de moins de 1 an** a été simplifié ces dernières années, passant de 3 injections + 1 dose de rappel à **2 injections + 1 dose de rappel**.[1] Voir Répertoire 12.1.2.5. et Conseil Supérieur de la Santé (CSS 9485) pour plus de détails sur les schémas de vaccination par tranche d'âge.
- **Protection en conditions réelles**. Des études observationnelles menées au Royaume-Uni (2020)[2], au Portugal (2020)[3] et en Espagne (2023)[4] montrent une efficacité de 60 à 80 % contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B chez les enfants vaccinés. L'étude britannique suggère une protection durant au moins 2 ans chez les nourrissons après vaccination complète. Le risque de biais et de facteurs de confusion ne peut être exclu dans les études observationnelles. Il est difficile de mesurer l'efficacité avec précision en raison de la rareté de la maladie et des fluctuations observées d'une année à l'autre. Pour plus de détails, cf. Protection en conditions réelles.
- Le **portage oropharyngé** concerne le plus souvent les adolescents et les jeunes adultes, qui constituent de ce fait une source d'infection.[5] En 2017 déjà, les études observationnelles indiquaient que Bexsero® n'a pas d'effet sur le portage oropharyngé. Une étude randomisée (2020)[6] menée en Australie auprès de plus de 24 000 adolescents âgés de 15 à 18 ans n'a pas davantage identifié un quelconque effet de Bexsero® sur l'incidence de portage oropharyngé des méningocoques du sérogroupe B (pas plus que de ceux des sérogroupes A, C, W, X et Y). Qui dit absence d'effet sur le portage oropharyngé, dit absence d'effet sur la transmission et absence d'immunité de groupe (*herd immunity*).
- **Innocuité**. Ces dernières années, il n'y a eu aucun signalement d'effets indésirables graves. Le profil d'innocuité est favorable. Des réactions locales et de la fièvre (en particulier chez les jeunes enfants, lorsque Bexsero® est administré en même temps que d'autres vaccins) sont fréquemment observées (cf. Répertoire 12.1.2.5.).
- **Les recommandations en Belgique**.
  - Dans son **Avis de 2019 (CSS 9485)**, le **Conseil Supérieur de la Santé** ne recommande pas la vaccination systématique contre le méningocoque de type B, mais indique que la vaccination peut être envisagée individuellement pour les enfants de 2 mois à 5 ans et pour les adolescents de 15 à 19 ans. Les arguments contre la vaccination systématique des nourrissons sont le faible rapport coût-efficacité du Bexsero® (vaccin coûteux et maladie rare) et l'absence d'immunogénicité collective. La vaccination contre le méningocoque de type B est conseillée pour les groupes à risque (personnes atteintes d'asplénie ou de certaines autres formes d'immunodéficience) [voir aussi l'avis relatif à la vaccination de patients immunodéficients, CSS 9158, 2019). Le CSS prépare actuellement un avis sur la vaccination antiméningococcique des groupes à risque (notamment les personnes présentant un risque accru en raison d'une affection sous-jacente).
  - Les **Communautés** ont formulé des recommandations en matière de vaccination post-exposition (c.-à-d. la vaccination des personnes entrées en contact avec un cas index

présentant une infection invasive à méningocoques du sérogroupe B). Pour plus de détails, cf. Vaccination post-exposition.

Note. Depuis avril 2022, les autorités sanitaires **françaises** recommandent la vaccination systématique des enfants (à partir de l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans) contre le méningocoque du sérogroupe B. D'après *La Revue Prescrire,*[7] l'efficacité de cette stratégie de vaccination généralisée des nourrissons est difficile à quantifier, dans un contexte de faible circulation du méningocoque B.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation : Bexsero® protège partiellement l'enfant vacciné contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B, et la protection perdure vraisemblablement pendant 2 ans. Il n'y a pas d'effet sur le portage oropharyngé, et donc pas d'effet sur la transmission, pas plus qu'il n'y a d'immunité de groupe (*herd immunity*). Compte tenu des incertitudes quant à l'ampleur de l'efficacité et la durée de protection de cette vaccination contre une maladie très grave mais rare, la question de la vaccination reste un dilemme. Le rapport coût-efficacité doit également être pris en considération.

Les infections invasives à méningocoques en Belgique

Les infections invasives à méningocoques sont rares en Belgique (< 1 cas pour 100 000 habitants par an), mais elles demeurent une priorité pour la santé publique en raison de leurs complications aux conséquences durables (10 à 20 %, p. ex. perte auditive, épilepsie, retard de développement) et de la mortalité élevée (5 à 10 %). En **2021**, comme en 2020, le **Centre national de référence de Neisseria Meningitidis** de Sciensano a enregistré une incidence plus faible d'infections invasives à méningocoques par rapport aux années avant la pandémie de COVID (Sciensano 2021). Les enfants de 0 à 4 ans et les jeunes de 15 à 19 ans sont les plus souvent touchés. Le **sérogroupe B** reste le principal responsable en Belgique, avec 15 cas (62,5 %) recensés en 2021.

- En Belgique, on a dénombré 24 cas en 2021 et 55 cas en 2020 (contre un peu plus de 100 cas en moyenne par année entre 2010 et 2019). Les tranches d'âge les plus touchées en 2021 étaient, comme les années précédentes, les **enfants âgés de 0 à 4 ans** (1,8 cas/100 000, en particulier les enfants âgés de < 1 an, avec 3,5 cas/100 000) et les **jeunes âgés de 15 à 19 ans** (1,1 cas/100 000).
- Chiffres pour les sérogroupes autres que le B : **sérogroupe W** (7 cas, 29,2 %) ; **sérogroupe C** (1 cas) ; **sérogroupe Y** (1 cas). Deux enfants (âgés entre 0 et 4 ans, infectés par un méningocoque du sérogroupe W) sont décédés.

Protection en conditions réelles

- Les premières données de protection sont parues en 2017 au **Royaume-Uni**, où Bexsero® fait partie des vaccinations de base du nourrissons depuis 2015 (2 doses + 1 rappel à l'âge de 1 an). Dix mois après le début du programme de vaccination, on a observé une diminution de 50 % des nouvelles infections invasives à méningocoque du sérogroupe B par rapport aux années antérieures [cf. Informations récentes dans les Folia d'avril 2017]. **Une étude de suivi** a également établi que, durant la **période 2015-2018**, l'incidence d'infections invasives à méningocoques du sérogroupe B en Angleterre était, parmi les tranches d'âge éligibles à la vaccination, inférieure à l'incidence prévue sur la base des années précédant le début du programme de vaccination.[2] En effet, 63 cas y ont été diagnostiqués, alors que 253 étaient attendus. Cela correspond à un ratio de taux d'incidence de 0,25 [IC à 95 % de 0,19 à 0,36], soit une baisse de 75 % dans les tranches d'âge éligibles à une vaccination complète. Les investigateurs ont calculé une protection de 59 % chez les enfants entièrement vaccinés, mais les intervalles de confiance étaient larges : de -311 % à 87% (non statistiquement significatifs). Les investigateurs imputent les larges intervalles de confiance au faible nombre de cas. Ils signalent que la dose de rappel, administrée à l'âge de 1 an, offre une protection durant au moins 2 ans.

- Une **étude cas-témoins portugaise** (période 2014-2019) a révélé que les enfants et les adolescents hospitalisés pour une infection invasive à méningocoques du sérogroupe B (les « cas », n=69, âge médian de 24 mois), avaient 5 fois moins de chances d'avoir été entièrement vaccinés contre les méningocoques du sérogroupe B que les enfants appariés sans infection invasive à méningocoques du sérogroupe B (les « témoins », n=142) : 7,2 % vs 23,1 % (différence statistiquement significative).[3] L'efficacité vaccinale a été estimée à 79 %. Les chances qu'un enfant soit entièrement vacciné contre les méningocoques du sérogroupe B étaient également 5 fois moins élevées parmi les sujets atteints d'une infection invasive à méningocoques « de tout sérogroupe » que parmi les témoins, mais il y avait peu de cas d'infections invasives dues à d'autres sérogroupes que le sérogroupe B.
- L'**étude cas-témoins espagnole** (période 2015-2019) a dégagé que les enfants âgés de < 5 ans atteints d'une infection invasive à méningocoques (les « cas », n=306 dont 80 % avec infection à méningocoques du sérogroupe B et 20 % avec infection à méningocoques d'un autre sérogroupe) avaient moins de chances d'être entièrement vaccinés contre les méningocoques du sérogroupe B que les enfants appariés sans infection invasive à méningocoques (les « témoins », n=1 224).[4] Les investigateurs ont calculé une protection de 76 % contre les infections invasives à méningocoques de tout sérogroupe, et une protection de 71 % contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B. La protection contre les formes *'sévères'* (décès, admission en unité de soins intensifs ou conséquences durables, 207 enfants sur 306) d'infections invasives à méningocoques de tout sérogroupe s'élevait à 71 %, tandis qu'elle était de 70 % pour le sérogroupe B. Des souches du sérogroupe B présumées couvertes par Bexsero® ont été identifiées dans 44 cas, dont aucun n'était vacciné.

Quelques commentaires sur les études

Le risque de biais et de facteurs de confusion ne peut être exclu dans les études observationnelles. Ainsi, il est un fait connu que les enfants issus de classes sociales supérieures sont moins touchés par les infections invasives à méningocoques.[3,4] Au Portugal et en Espagne, le vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B n'est pas remboursé. De ce fait, il est possible que les vaccinés aient été plus nombreux parmi les enfants issus d'une classe sociale supérieure, qui sont déjà moins « à risque ».
De plus, les souches circulantes de méningocoques du sérogroupe B, et donc possiblement aussi les souches présumées couvertes par Bexsero®, varient d'une région à l'autre. Il est dès lors difficile d'extrapoler les résultats de ces études à d'autres régions.

Plusieurs souches de méningocoques du sérogroupe B circulent, entre autres en fonction de la région, et l'expression antigénique de ces différentes souches est très variable. Les anticorps induits par Bexsero® ne sont donc pas nécessairement efficaces contre toutes les souches circulant au niveau régional. Des tests *in vitro*, développés à partir d'isolats provenant de cinq pays européens (mais pas de Belgique), ont établi une couverture vaccinale contre environ 75 % des souches de méningocoques du sérogroupe B circulant en Europe occidentale [cf. Folia d'août 2013].

Il est en outre difficile de mesurer l'efficacité avec précision en raison du faible nombre de cas et des fluctuations observées d'une année à l'autre.

Vaccination post-exposition

Les Communautés ont formulé des recommandations en matière de vaccination post-exposition, c.-à-d. la vaccination des personnes entrées en contact avec un cas index présentant une infection invasive à méningocoques du sérogroupe B. Les données sont actuellement insuffisantes pour évaluer l'efficacité de cette vaccination post-exposition.

- **Fédération Wallonie-Bruxelles** : nous citons le document « Infections invasives à méningocoques » (version de février 2020) : « *Lorsque ≥ 2 cas liés chez des personnes vivants sous le même toit ou fréquentant la même collectivité surviennent dans une période d'1 mois maximum, une vaccination contre le méningocoque C, ACWY ou B (si souche couverte par le vaccin) pourra être recommandée à toutes les personnes vivant sous le même toit ou fréquentant la même collectivité, y compris le cas. La vaccination sera discutée avec l'inspecteur.* ».

- **Communauté flamande** :

> Nous citons la guideline « RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – MENINGOKOKKOSE – meningokokkenziekte » (les informations relatives à la vaccination ont été actualisées en décembre 2022) : "*Er wordt geen postexpositievaccinatie aanbevolen bij een solitair geval van invasieve meningokokkeninfectie veroorzaakt door een serogroep B omdat dit vaccin meerdere dosissen vereist die niet binnen 4 weken kunnen worden gegeven. MenB vaccinatie wordt wel aanbevolen bij een cluster veroorzaakt door serogroep B bij contacten die profylaxe kregen en niet werden gevaccineerd in de voorbije 12 maanden.*"

Pour l'organisation/la mise en œuvre de la vaccination post-exposition, il est préférable de demander conseil auprès des services en charge de la lutte contre les maladies infectieuses au sein des Communautés.

Sources spécifiques

1 EMA. Bexsero®. EPAR.

2 Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. N Engl J Med 2020;382:309-17 (DOI: 10.1056/NEJMoa1901229). Met editoriaal: Harrison LH en Stephens DS. Good News and Bad News — 4CMenB Vaccine for Group B Neisseria meningitidis. N Engl J Med 2020;382:376-8 (DOI: 10.1056/NEJMe1916440)

3 Rodriguez FM, Marlow R et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. JAMA 2020; 324:2187-94 (DOI: 10.1001/jama.2020.20449 (met bespreking in NEJM Journal Watch, 16/12/2020)

4 Castilla J, Cenoz MG, Abad R et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. N Engl J Med 2023;388:427-38 (DOI: 10.1056/NEJMoa2206433)

5 RIVM. Meningokokken-meningitis en -sepsis. Richtlijn. Cliquez ici.

6 Marshall HS, McMillan M et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. N Engl J Med 2020;382:318-27 (DOI: 10.1056/NEJMoa1900236). Met editoriaal: Harrison LH en Stephens DS. Good News and Bad News — 4CMenB Vaccine for Group B Neisseria meningitidis. N Engl J Med 2020;382:376-8 (DOI: 10.1056/NEJMe1916440)

7 LRP. Vaccination contre le méningocoque B. La Revue Prescrire 2022;42:687-1 en 687-2

COVID-19 : automne-hiver 2023-2024

- Le **Conseil Supérieur de la Santé** recommande une **nouvelle dose de vaccin à ARNm** chez les personnes à **haut risque de COVID-19 grave**. Chez les enfants, adolescents et adultes de moins de 65 ans **en bonne santé**, la vaccination systématique contre la COVID-19 n'est **pas** recommandée dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population.
- **Les vaccins adaptés** contre la COVID-19 seront disponibles pour la campagne de vaccination de l'automne-hiver 2023-2024. A la date du 01/08/2023, nous ne sommes pas encore en mesure de vous renseigner sur les spécialités, le prix ou les modalités de remboursement. Dès que ces informations seront disponibles, nous mettrons à jour notre communiqué.
- Des études observationnelles récentes fournissent des **informations sur le profil d'efficacité et d'innocuité de la vaccination** pendant la période où le **variant Omicron** était déjà dominant. Toutes les études montrent que la dose de rappel (que ce soit le 1er rappel avec un vaccin ARNm monovalent ou le 2e rappel avec un vaccin ARNm bivalent) renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux signaux d'effets indésirables. La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois après la vaccination). En ce qui concerne les vaccins adaptés prévus pour l'automne-hiver 2023-2024, des études solides devront continuer à nous informer sur leur sécurité et leur degré de protection en situation réelle contre les sous-variants Omicron actuellement en circulation, dans un contexte où la population a acquis (par vaccination et/ou naturellement) une immunité élevée et où l'incidence en chiffres absolus des hospitalisations et des décès dus à la COVID-19 est faible.
- Pour le **traitement médicamenteux** de la COVID-19, nous renvoyons aux balises belges.

1. Les vaccins contre la COVID-19

Vaccins COVID-19, automne-hiver 2023-2024

Pour la campagne de vaccination de l'automne-hiver 2023-2024, des **vaccins adaptés** seront disponibles, ciblant la **souche XBB.1.5** (communication personnelle des autorités). À l'heure actuelle, nous ne savons pas quelles spécialités seront disponibles et nous n'avons aucune information sur leur prix ou les modalités de remboursement (situation au 01/08/2023, dès que nous aurons plus d'informations, nous mettrons à jour notre communiqué).
La souche XBB.1.5 est un **sous-variant de XBB Omicron du virus SARS-CoV-2** qui prédomine actuellement en Europe (y compris en Belgique) et dans d'autres parties du monde (Sciensano > COVID-19, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 21/07/2023 I EMA, news 06/06/2023). La nouvelle composition des vaccins anti-COVID-19 repose sur une recommandation de l'*Emergency Task Force* de l'Agence européenne des médicaments EMA[1] (EMA, News 06/06/2023 et ECDC-EMA statement (PDF)).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé, automne-hiver 2023-2024

Le Conseil Supérieur de la Santé a publié en juin des recommandations sur la vaccination COVID-19 pour l'automne-hiver 2023-2024 : CSS, Avis 9766 (22/06/23)[2]. Voici quelques points clés de **l'avis du CSS** :

- L'âge avancé, le séjour en institution, les maladies sous-jacentes, l'obésité, la grossesse et l'immunodépression restent les principaux facteurs de risque de COVID-19 grave. Les personnes présentant ces facteurs de risque constituent donc les principaux groupes cibles pour la dose de rappel : voir plus loin pour plus de détails. Le CSS recommande un vaccin à ARNm pour la dose de rappel.
- Chez les enfants et les adolescents, les formes graves dues au variant Omicron sont très rares. Le *syndrome inflammatoire multisystémique* (MIS-C) chez les enfants est moins fréquent et moins sévère avec le variant Omicron.
- La protection conférée par un vaccin à ARNm contre les formes graves dues au variant Omicron reste élevée jusqu'à 6 mois après une dose de rappel. La protection contre l'infection, la transmission et les

formes symptomatiques est plus faible que la protection contre les formes graves et décline plus rapidement et de manière plus prononcée. Voir aussi plus loin : Quelques études sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins contre le variant Omicron.
- Le « COVID long » dans la population adulte semble moins fréquent après une infection par un variant Omicron.
- Aucun nouveau signal d'effet indésirable n'a été détecté avec les doses de rappel des vaccins à ARNm.
- Il n'est pas utile actuellement de réaliser un dosage des anticorps pour évaluer la pertinence d'une nouvelle dose de rappel au niveau individuel.

Recommandation pour un rappel systématique

- **Groupe 1 : personnes présentant un risque accru de COVID-19 grave (hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs, décès)** :

  - toute personne de 65 ans et plus ;
  - toute personne vivant en institution ;
  - toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse ;
  - toute personne ayant un IMC ≥ 40 kg/m^2 ;
  - tout patient de 18 ans ou plus présentant au moins une comorbidité (affection chronique sous-jacente, même stabilisée) :
    - d'origine pulmonaire (y compris l'asthme sévère)
    - d'origine cardiaque (y compris l'hypertension avec des complications cardiaques),
    - d'origine hépatique
    - d'origine rénale
    - d'origine métabolique (y compris le diabète)
    - d'origine neurologique ou troubles mentaux (tels que la démence, la dépression grave)
    - certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec les comorbidités associées ou la déficience immunologique)
  - tout patient de 18+ avec un déficit immunitaire (primaire ou secondaire) ;

  Chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans, une attention particulière doit être portée aux patients immunodéprimés et aux enfants/adolescents atteints de maladies chroniques graves ou de certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec comorbidités ou immunodéficiences associées).

- **Groupe 2 : personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors des établissements de soins**.

  - Avec la nouvelle dose de rappel, on espère surtout réduire les interruptions de travail du personnel pendant les périodes d'épidémies respiratoires.
  - Pour une liste des personnes appartenant à ce groupe cible, voir les pages 20 et 21 du document Avis 9597&9611 Stratégie de vaccination Covid-19.

- **Groupe 3 : personnes vivant dans le même foyer (stratégie de vaccination « cocoon ») que les patients sévèrement et très sévèrement immunodéprimés**.

Recommandation pour un rappel sur base individuelle

Chez les **personnes âgées de 18 à 65 ans qui n'appartiennent à aucun des 3 groupes mentionnés ci-dessus, mais qui fument, sont physiquement inactives, consomment de l'alcool de manière excessive ou abusent de substances**, la vaccination est recommandée **sur une base individuelle, après consultation du médecin**. Le CSS cite quelques études montrant que ces personnes auraient un risque plus élevé de complications, même si ce risque reste moins élevé que dans les groupes à haut risque (voir ci-dessus, « groupe 1 »).

Pas de rappel systématique

Chez les **enfants, adolescents et personnes de moins de 65 ans en bonne santé (n'appartenant à aucun des groupes mentionnés ci-dessus)**, la vaccination systématique contre la COVID-19 **n'est pas**

recommandée, dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population contre la COVID-19.

Informations complémentaires concernant la femme enceinte

Recommandations du CSS concernant la vaccination des femmes enceintes :

- **Femmes qui n'ont pas encore été vaccinées contre la COVID-19** : primovaccination suivie d'un dose de rappel après 6 mois.
- **Femmes qui ont déjà reçu un rappel**: dose de rappel supplémentaire au cours de la saison automne/hiver 2023-2024, à au moins 6 mois d'intervalle du rappel précédent.

Les données disponibles montrent que la vaccination COVID-19 pendant la grossesse avec un vaccin à ARNm **n'a pas** d'effets néfastes sur la grossesse et l'enfant : voir Folia de mars 2023. Un message qui rejoint les avis formulés par les sources que nous consultons en matière de grossesse et d'allaitement, à savoir le Lareb et le Crat.
Dans les Folia de mars 2023, nous avions également pointé quelques interrogations qui subsistent au sujet de la vaccination COVID-19 pendant la grossesse dans la phase actuelle de la pandémie/épidémie : le degré de protection conférée par les vaccins adaptés chez la mère et l'enfant, le moment optimal de la vaccination pendant la grossesse et le bénéfice supplémentaire que représente une dose de rappel dans la situation actuelle où l'immunité naturelle acquise est très élevée.

Quand administrer la dose de rappel ?

Lorsque les deux vaccins, **contre la COVID-19 et contre la grippe**, sont recommandés, le CSS recommande de les **administrer simultanément** en **octobre**.

Si les vaccins ne sont pas (ou ne peuvent pas) être administrés simultanément, il est recommandé d'administrer de préférence le vaccin COVID-19 entre septembre et octobre, et le vaccin contre la grippe à partir de la mi-octobre.

Un **intervalle minimum de 6 mois** est recommandé entre la nouvelle dose de rappel et le rappel précédent du vaccin COVID-19.

Quelques études sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins COVID-19 contre le variant Omicron

Nous présentons ici brièvement quelques publications contenant des données sur la protection vaccinale pendant la période où le **variant Omicron** était déjà dominant (données jusqu'en avril 2023 au plus tard). Toutes les études montrent qu'un rappel (que ce soit le 1er rappel avec un vaccin à ARNm monovalent ou le 2e rappel avec un vaccin à ARNm bivalent) renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux problèmes de sécurité. La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois post-vaccination). Il s'agit d'études observationnelles (regroupées), il faut donc tenir compte du risque de biais et de facteurs de confusion inhérent à ce type d'études. De plus, dans les études ayant évalué les rappels de vaccination, l'incidence des formes graves dues au variant Omicron est faible (le variant Omicron est plus transmissible que les variants précédents, mais provoque en général moins de formes graves, OMS).

- Une **synthèse méthodique et méta-analyse** (*JAMA Network Open*[3], 40 études observationnelles dans tous les groupes d'âge, données jusqu'en avril 2022, divers vaccins COVID-19 monovalents) montre que la **protection contre l'infection au variant Omicron confirmée en laboratoire et l'infection symptomatique au variant Omicron** décline rapidement et de manière marquée dans les mois qui suivent la primovaccination et après une dose de rappel.

La protection, **un mois après la primovaccination ou après une dose de rappel,** variait entre 44% et 60%.
Six et neuf mois après la primovaccination, la protection était inférieure à 20%. **Neuf mois après une dose de rappel**, la protection était inférieure à 30%.
La protection contre le variant Omicron déclinait beaucoup plus rapidement et de manière plus marquée que la protection contre un variant précédent du virus SARS-CoV-2 (Delta).

- Une autre **synthèse méthodique et méta-analyse** (*Lancet Respir Med*[4], 68 études dans une population adulte, dont 65 études observationnelles, données jusqu'en décembre 2022, divers vaccins COVID-19 monovalents) montre qu'aussi bien après la primovaccination qu'après la dose de rappel**, la protection contre l'hospitalisation due à la COVID-19 (Omicron) est plus durable que la protection contre l'infection**. Le nombre d'études est insuffisant pour évaluer l'effet de la vaccination sur la mortalité due au variant Omicron.

  Pour le **variant Omicron**, la protection **après primovaccination** (14 études, mesurée 14 à 42 jours après la dernière dose) a été estimée à 61% contre l'infection et à 71% contre l'hospitalisation, ce qui est inférieur à la protection contre les variants précédents du virus SARS-CoV-2. Après 3 à 7 mois, la protection contre l'infection était de 20 à 35%, et la protection contre l'hospitalisation d'environ 50%.
  La protection **après une dose de rappel** (15 études, mesurée après 7 à 28 jours) a été estimée à 67% contre l'infection et à 89% contre l'hospitalisation. Après 3 à 4 mois, la protection contre l'infection était de 40%, et la protection contre l'hospitalisation de 71%.

- Une **étude de cohorte rétrospective** américaine (BMJ[5]) portant sur environ 184 000 adultes (affiliés au *Veterans Affairs*) avec un résultat positif au test de dépistage SARS-CoV-2 montre que les personnes vaccinées avec **3 doses de vaccin à ARNm** (primovaccination + 1 rappel avec un vaccin monovalent) sont mieux **protégées contre les formes graves** d'une infection au **variant Omicron** (par exemple, hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs) que les personnes ayant reçu 2 doses de vaccin (primovaccination uniquement ; données janvier-juin 2022).

  La protection conférée par trois doses dans les 30 jours suivant la dernière dose (par rapport à l'absence de vaccination) a été estimée à 61% contre l'hospitalisation, 63% contre l'admission dans une unité de soins intensifs, 59% contre la nécessité d'une supplémentation en oxygène et 78% contre le décès. Pour 2 doses, ces chiffres étaient respectivement de 40%, 43%, 41% et 57%. Quatre à cinq mois après la 3^{e} dose, le taux de protection avait diminué par rapport au taux de protection observé dans les 3 premiers mois.

- Dans le *British Medical Journal*[6-9] du 24 juillet 2023 sont publiées trois grandes**études de cohorte** (basées sur la population) **menées dans les pays scandinaves** et contenant des données réelles sur l'**efficacité et la sécurité** des vaccins COVID-19 à ARNm.
  - Une première étude[6] (personnes ≥ 50 ans, période juillet 2022 - avril 2023) a comparé la **protection contre l'hospitalisation et le décès chez les personnes ayant reçu un rappel avec un vaccin bivalent** (c'est-à-dire 2 doses pour la primovaccination + 1 rappel avec vaccin monovalent + 1 rappel avec vaccin bivalent ; environ 2,6 millions de personnes) par rapport aux personnes qui n'avaient pas (encore) reçu de rappel avec un vaccin bivalent (c'est-à-dire 2 doses pour la primovaccination + 1 rappel avec vaccin monovalent ; environ 1 million de personnes). L'incidence cumulée des hospitalisations et des décès était très faible en chiffres absolus. Au cours d'un suivi de 3 mois, l'administration d'un **vaccin bivalent** a été **associée à un risque plus faible d'hospitalisation et de décès, avec une réduction du risque relatif de 65 à 70%.** Soit, en chiffres absolus, une réduction de 92 à 113 hospitalisations et de 34 à 39 décès pour 100 000 rappels bivalents (ces différences de risque étaient plus importantes chez les plus de 70 ans, par rapport aux moins de 70 ans). Le suivi après 6 mois montrait encore une réduction du risque de 55 à 64%. On n'a pas observé de différence en termes de protection entre le vaccin bivalent BA.1 et BA.4-5.
  - Une deuxième étude[7] (3,6 millions de personnes ≥18 ans, la plupart des rappels administrés au cours de la période décembre 2021 - février 2022) a révélé qu'un **schéma de vaccination**

« hétérologue » (primovaccination + 1 rappel, en utilisant différentes marques de vaccins monovalents) protégeait environ 25% mieux contre les hospitalisations dues à la COVID-19 (Omicron) qu'**un schéma « homologue »** (primovaccination + 1 rappel, en utilisant la même marque de vaccin monovalent à chaque fois) : réduction de 10 hospitalisations pour 100 000 personnes au cours d'un suivi de 3 mois après la dernière dose. La primovaccination + 1 rappel (hétérologue ou homologue) a été associée à une protection 75 à 95% plus efficace contre les formes graves de COVID-19 (hospitalisations, décès) par rapport à la primovaccination seule, mais en chiffres absolus, les incidences cumulées étaient faibles : hospitalisations (833 événements/630 741 personnes-années versus 3 155 événements/497 608 personnes-années); décès (151 événements/500 577 personnes-années versus 579 événements/142 446 personnes-années).

– Une troisième étude[8] (1,7 million de personnes ≥50 ans, période septembre - décembre 2022) a évalué l'**incidence de 27 événements indésirables pré-spécifiés après l'administration d'un rappel avec un vaccin à ARNm bivalent** (vaccin BA.1 ou BA.4-5). Les chercheurs **n'ont pas** constaté de **risque supplémentaire** d'événements neurologiques, cardiovasculaires, auto-immuns ou d'autres événements graves dans les 28 jours suivant la vaccination, que ce soit globalement ou après analyse en fonction de l'âge, du sexe ou du type de vaccin à ARNm bivalent.

- Une **analyse a posteriori** a montré un risque accru de **myocardite** chez les femmes, sur la base d'un petit nombre d'événements. Le risque supplémentaire a été estimé à 2 ou 3 cas supplémentaires par million de doses de rappel, ce qui, selon l'auteur d'une *Opinion* publiée dans le *BMJ*[9], est bien inférieur au risque de COVID-19 grave chez les personnes qui n'ont pas reçu de rappel ou au risque de myocardite due à la COVID-19. (Remarque : jusqu'à présent, la myocardite est surtout considérée comme un risque rare des vaccins à ARNm chez les hommes jeunes, en particulier après la 2e dose, voir aussi les Folia de septembre 2022).
- Cette étude **n'a pas** mis en évidence de risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral. En janvier 2023, la FDA américaine a identifié un signal préliminaire d'AVC après l'administration du vaccin bivalent BA.4-5 de Pfizer chez des personnes de ≥65 ans, en particulier en cas d'administration simultanée avec le vaccin antigrippal. La FDA a elle-même annoncé le 31 mai que des données supplémentaires ne confirmaient pas ce signal et que des facteurs autres que la vaccination avaient probablement influencé le résultat initial.

2. Les médicaments contre la COVID-19

- Pour le traitement médicamenteux de la COVID-19, nous renvoyons aux :
  – Balises belges pour la prise en charge médicamenteuse des **infections non-sévères à SARS-COV-2 en milieu ambulatoire et en maison de repos** : site web du KCE > Usage ambulatoire / en maison de repos. La dernière version du résumé à l'attention des médecins généralistes date du 14/3/2023 (situation au 27/07/2023).
  – Balises belges pour le traitement médicamenteux de la **COVID-19 en milieu hospitalier** : site web du KCE > Usage hospitalier. La dernière version de l'*Interim clinical guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium* date de juillet 2023 (situation au 27/07/2023).
- Dans les **Folia d'avril 2023**, nous avions abordé une étude randomisée bien conçue (étude COVID-OUT) montrant qu'un traitement par **ivermectine, metformine ou fluvoxamine** n'empêche **pas** l'évolution vers une forme grave de COVID-19 : l'incidence de l'hypoxémie, de l'admission aux urgences, de l'hospitalisation ou des décès suite à une infection COVID-19 n'était pas inférieure à celle observée avec le placebo. Selon les balises belges, l'ivermectine ou la fluvoxamine n'ont aucune place dans la pratique clinique pour le traitement des formes sévères ou non sévères de COVID-19 (rien n'est dit au sujet de la metformine).
- Dans les **Folia de mars 2023**, nous avions rapporté que l'EMA avait donné un avis négatif pour l'autorisation définitive de l'antiviral **molnupiravir** (Lagrevio®). La firme a demandé une révision de cet avis négatif le 13/03/23. Aucune nouvelle décision n'a été rendue par l'EMA depuis lors.
- Dans les **Folia de mai 2023**, nous concluions qu'à ce jour, il n'existe pas d'approche médicale ayant

une efficacité prouvée dans la prévention ou le traitement des **symptômes persistants après une infection COVID** (« COVID long », « COVID chronique » ou « syndrome post-COVID-19 »).

Sources

1 EMA. EMA and ECDC statement on updating COVID-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants News 06/06/23.

2 Hoge Gezondheidsraad. COVID-19: Vaccinatiestrategie 2023-2024 voor de Belgische bevolking. HGR, Advies 9766 (22/06/23)

3 Menegale F et al. Evaluation ofWaning of SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immunity. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open 2023;6(5):e2310650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.10650.

4 Wu N. et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. Lancet Respir Med 2023;11: 439–52. Doi: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00015-2.

5 Bohnert A SB et al. Adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection with delta and omicron variants in vaccinated versus unvaccinated US veterans: retrospective cohort study. BMJ 2023;381:e074521. Doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074521. Met editorial: Kundi M. Vaccine effectiveness against delta and omicron variants of SARS-CoV-2. BMJ 2023;381:p1111. Doi: https://doi.org/10.1136/bmj.p1111.

6 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e075286. Doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2022-075286.

7 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of heterologous third dose vaccine schedules against severe covid-19 during omicron predominance in Nordic countries: population based cohort analyses. *BMJ* 2023;382:e074325. Doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074325.

8 Andersson NW et al. Safety of BA.4-5 or BA.1 bivalent mRNA booster vaccines: nationwide cohort study *BMJ* 2023;382:e075015. Doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075015.

9 Macartney K en B Liu. Opinion. Why older adults can continue to benefit from covid-19 boosters *BMJ* 2023;382:p1662. Doi: https://doi.org/10.1136/bmj.p1662.

Le point sur le tofacitinib (Xeljanz®), 5 ans après sa commercialisation

Le tofacitinib (Xeljanz®), un inhibiteur de JAK, a été commercialisé il y a 5 ans pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements (voir 9.2 Arthrite chronique et Folia d'octobre 2020).

- L'indication a été étendue à d'autres formes d'arthrite et à la colite ulcéreuse.
- **Des effets indésirables graves** (En savoir plus) ont conduit à des restrictions de prescription des anti-JAK.
- Le tofacitinib a également été autorisé sous forme de sirop, ce qui représente un avantage dans les indications pédiatriques.

Nouvelles indications
Maladies rhumatismales
Le RCP du tofacitinib mentionne comme indication le traitement du **rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI)** après l'échec de traitements antérieurs. L'autorisation du tofacitinib dans ces nouvelles indications s'appuie sur des études contrôlées par placebo dont les résultats sont résumés dans le RCP. En plus de la forme comprimé, le tofacitinib a également été autorisé sous forme de sirop dans l'indication AJI.
Colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique)
Le RCP du tofacitinib mentionne comme indication le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes, après échec d'un traitement conventionnel ou d'un agent biologique. L'autorisation s'appuie sur trois RCT (En savoir plus).

Autres indications étudiées (non autorisées)
Le tofacitinib a été étudié dans le traitement de la pneumonie chez les patients COVID-19 hospitalisés.[1] Dans la *« living WHO guideline »* , l'OMS suggère de ne pas utiliser le tofacitinib chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de COVID-19.[2] En même temps, la *« living WHO guideline »* (version mars 2023) et les balises belges pour le traitement médicamenteux du COVID-19 (version juillet 2023) accordent une place au tofacitinib chez ces patients lorsque le baricitinib et les inhibiteurs de l'IL-6 ne sont pas disponibles. Les données appuyant ces recommandations ont un faible degré de certitude (*low-certainty evidence*).

Profil d'innocuité
- Les études sur le tofacitinib indiquent un risque plus élevé d'infections graves, d'événements cardiovasculaires, de thromboembolie veineuse, de cancer et de mortalité par rapport aux inhibiteurs du TNF (En savoir plus). L'Agence européenne des médicaments (EMA) considère qu'il s'agit d'un effet de classe et recommande de limiter la prescription d'anti-JAK aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives appropriées : voir Folia de décembre 2022.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients sous antidiabétiques, ainsi que des cas de thrombose veineuse rétinienne [3]. Des fractures ont été observées chez des patients sous tofacitinib.

Colite ulcéreuse

Profil d'efficacité
Le traitement médicamenteux de la colite ulcéreuse se fait en deux phases : un traitement d'induction de la rémission suivi d'un traitement d'entretien.

- Le tofacitinib en **traitement d'induction** a été évalué dans 2 études chez des patients atteints de formes modérées à sévères de colite ulcéreuse n'ayant pas répondu à au moins 1 traitement conventionnel tel que des corticostéroïdes, des immunomodulateurs et/ou un inhibiteur du TNF (4). Dans les deux études, le nombre de patients ayant obtenu une rémission (définie par le score Mayo total, critère d'évaluation primaire) était plus élevé dans le groupe tofacitinib 2x10 mg. Dans une étude, le taux de rémission était de 18,5% dans le groupe tofacitinib contre 8,2% dans le groupe

placebo, et dans l'autre étude, de 16,6 % contre 3,6 %.
- Les patients ayant répondu au traitement d'induction ont été à nouveau randomisés dans une étude de suivi ayant évalué le tofacitinib en **traitement d'entretien** [4]. Après 52 semaines de traitement, le nombre de patients ayant obtenu une rémission était plus élevé dans le groupe tofacitinib 2x5 mg ou 2x10 mg que dans le groupe placebo : respectivement 34,3%, 40,6% et 11,1%.

Profil d'innocuité

- Dans les études ayant évalué le traitement d'induction, le tofacitinib était plus féquemment associé à des infections (sévères) que le placebo.

Sécurité : l'étude *Oral surveillance*

L'étude *Oral surveillance* a conduit à des restrictions de prescription des anti-JAK[5]:

- Dans cette étude de non-infériorité, 4 362 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement par méthotrexate, ont été randomisés entre le tofacitinib 2x5 mg, le tofacitinib 2x10 mg et un anti-TNF. Étaient inclus les patients **âgés de plus de 50 ans et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire**. Les deux critères d'évaluation primaire incluaient la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeurs malignes (à l'exclusion du cancer de la peau non-mélanome).
- Cinq ans après le début de l'étude, la posologie du tofacitinib a été réduite de 2x10 mg à 2x5 mg, le tofacitinib 2x10 mg ayant été associé à davantage d'embolies pulmonaires que les inhibiteurs du TNF. Le tofacitinib 2x10 mg était en outre associé à une mortalité plus élevée, par rapport au tofacitinib 2x5 mg ou à un anti-TNF.
- Après un suivi médian de 4 ans, le risque de **MACE** était plus élevé dans le groupe tofacitinib (les deux posologies) que dans le groupe sous anti-TNF (3,4% contre 2,5%). La non-infériorité du tofacitinib 2x10 mg a été démontrée par rapport au tofacitinib 2x5 mg pour les MACE. Ce n'était pas le cas si l'on excluait les données obtenues après l'ajustement posologique de 2x10 mg à 2x5 mg réalisé après 5 ans, en raison de la mortalité accrue et du risque d'embolies pulmonaires mentionnés précédemment. Il s'agissait principalement d'infarctus du myocarde non fatals avec le tofacitinib et d'accidents vasculaires cérébraux non fatals avec les anti-TNF.
- Après un suivi médian de 4 ans, le risque de **tumeurs malignes** était plus élevé dans le groupe tofacitinib (les deux posologies) que dans le groupe sous anti-TNF (4,2% contre 2,9%). La non-infériorité du tofacitinib 2x10 mg a été démontrée par rapport au tofacitinib 2x5 mg pour le risque de tumeurs malignes.
- Le risque de MACE et de tumeurs malignes était plus élevé chez les patients de plus de 65 ans, par rapport aux patients de moins de 65 ans.
- Les infections opportunistes (en particulier le zona), les formes sévères et non sévères de zona et le cancer de la peau non-mélanome étaient plus fréquents chez les patients sous tofacitinib (les deux posologies) que chez les patients sous anti-TNF.

Références

1 Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;385(5):406-415.

2 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2023;380:p692

3 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/xeljanz-h-c-psusa-00010588-202111-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

4 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1723-1736.

5 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022;386(4):316-326.

Le point sur le baricitinib (Olumiant®), 5 ans après sa commercialisation

Attention : Cet article a été remplacé par une version mise à jour. Lisez le dernier article ici :Folia décembre 2024.

Il y a 5 ans, l'inhibiteur de JAK baricitinib (Olumiant®) était commercialisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à d'autres traitements (cf. 9.2. Arthrite chronique et Folia d'octobre 2020). Depuis lors, l'indication a été étendue au traitement de la dermatite atopique et de la pelade. La prescription d'inhibiteurs de JAK est soumise à certaines restrictions en raison de nouvelles données relatives à de **graves effets indésirables**.

Nouvelles indications

Dermatite atopique

Le baricitinib est approuvé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, chez l'adulte uniquement (cf. Folia de février 2022).

L'autorisation repose sur 3 RCT dans lesquelles le baricitinib – seul ou en association avec des corticostéroïdes locaux – s'est révélé significativement supérieur au placebo, montrant des différences cliniquement significatives en ce qui concerne l'efficacité (cf. « En savoir plus ») et la qualité de vie après 16 semaines de traitement. L'efficacité semble se maintenir dans l'étude de suivi, qui fournit des données jusqu'à 68 semaines.

Le baricitinib s'est également avéré plus efficace que le placebo dans une RCT menée auprès de patients qui n'avaient pas répondu adéquatement à la ciclosporine par voie orale, ou qui ne l'avaient pas tolérée ou bien chez qui elle était contre-indiquée.

Conclusion du CBIP : des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la balance bénéfice/risque des inhibiteurs de JAK dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère.

Pelade (alopecia areata)

Le baricitinib a été approuvé pour le traitement de la pelade sévère chez l'adulte sur la base de deux études de phase III. Il s'agit en l'occurrence des toutes premières études de phase III jamais réalisées avec un quelconque médicament pour cette indication. Sur le plan de son efficacité, les auteurs observent une différence cliniquement significative par rapport au placebo (cf. « En savoir plus »). La qualité de vie et les effets psychosociaux (à l'exception de l'échelle HADS pour l'anxiété et la dépression) n'ont malheureusement pas été évalués. Si le baricitinib doit être pris à long terme pour maintenir la repousse des cheveux est une question actuellement sans réponse. Outre les éventuels effets indésirables (cf. paragraphe « Innocuité ») en cas d'usage prolongé, il convient également de tenir compte du coût élevé de ce traitement.[1,2]

Conclusion du CBIP : des études contrôlées dans ce domaine très peu étudié sont les bienvenues. Un suivi à long terme s'impose en matière de sécurité et d'efficacité.

Autres indications étudiées (non autorisées)

Le baricitinib a également été évalué dans le COVID-19 sévère et le lupus érythémateux systémique, mais ces recherches n'ont pas abouti à une autorisation pour ces indications. L'OMS accorde néanmoins une place au baricitinib dans le COVID-19 sévère. Cf. « En savoir plus » pour tout complément d'information.

Une étude dans l'arthrite juvénile idiopathique est actuellement en phase finale.

Innocuité

Les études avec l'inhibiteur de JAK tofacitinib indiquent un risque accru d'infections sévères, d'événements cardio-vasculaires, de thromboembolie veineuse, de cancer et de mortalité par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les données préliminaires avec le baricitinib pointent aussi dans cette direction. L'Agence européenne des médicaments (EMA) considère qu'il s'agit d'un effet de classe et recommande de ne prescrire d'inhibiteurs de JAK à certains patients, que lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif approprié : cf. Folia de décembre 2022.

Dermatite atopique

Efficacité

- Deux études ont comparé 3 groupes après 16 semaines de traitement : baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg et placebo. Le critère d'évaluation primaire était une évaluation globale de l'investigateur (score IGA, pour *Investigator's Global Assessment*, (intervalle : 0-4), un score IGA de 0 ou 1 correspondant à un répondeur). Le pourcentage de répondeurs était respectivement de 14 %, 17 %, 11 % et 5 %.
- Une étude a comparé le baricitinib à un placebo en association avec des corticostéroïdes locaux après 16 semaines de traitement. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients présentant une amélioration de 75 % du score EASI (*Eczema Area and Severity Index*) par rapport à la valeur initiale (EASI-75). Le pourcentage de répondeurs était de 31 %, 24 % et 15 %, respectivement, dans les groupes baricitinib 4 mg + corticostéroïdes locaux, baricitinib 2 mg + corticostéroïdes locaux et placebo + corticostéroïdes locaux.
- Une étude a évalué le baricitinib en cas de réponse inadéquate, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine par voie orale. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients ayant atteint l'indice EASI-75 après 16 semaines de traitement. Le pourcentage de répondeurs était de 31,5 %, 28 % et 17 %, respectivement, dans les groupes 4 mg de baricitinib, 2 mg de baricitinib et placebo.

Pelade (alopecia areata)

Efficacité

- Le baricitinib a été examiné dans 2 études de phase III chez des patients atteints de pelade sévère, définie par un score SALT (*Severity of Alopecia Tool*) de ≥ 50 %. Un score SALT de 100 correspond à une absence complète de cheveux sur le cuir chevelu. Le critère d'évaluation primaire était un score SALT de ≤ 20 après 36 semaines de traitement. Le pourcentage de patients atteignant un score SALT de ≤ 20 était de 34 %, 20 % et 4 %, respectivement, dans les groupes 4 mg de baricitinib, 2 mg de baricitinib et placebo.[1]

Autres indications étudiées (non autorisées)

- La firme a retiré une demande introduite auprès de l'EMA en vue d'étendre l'indication du baricitinib au traitement de certains patients COVID-19 hospitalisés. Au moment du retrait, le rapport bénéfice/risque était jugé négatif par l'EMA. En revanche, le baricitinib a été approuvé pour cette indication aux États-Unis et il est recommandé par le NICE, au Royaume-Uni, à certaines conditions (utilisation off-label).[3,4]
  Les Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19 soulignent que le guideline « vivant » de l'OMS accorde une place au baricitinib malgré l'évaluation négative de l'EMA. Le guideline de l'OMS formule une forte recommandation pour le baricitinib en traitement alternatif aux inhibiteurs d'IL-6 en association avec des corticostéroïdes chez les patients atteints d'une forme grave ou critique de COVID-19.[5]
- Après les résultats décevants obtenus dans les études sur le lupus érythémateux systémique [6-8], la firme a décidé de ne pas poursuivre son programme avec le baricitinib pour cette indication.

Références

1 King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. N Engl J Med. 2022 May 5;386(18):1687-1699.

2 Messenger A, Harries M. Baricitinib in Alopecia Areata. N Engl J Med. 2022 May 5;386(18):1751-1752.

3 COVID-19 Update: Baricitinib (Olumiant) FDA-Approved for Treatment of COVID-19 (online only). Med Lett Drugs Ther. 2022 Jun 13;64(1652):e2-3

4 COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations. Accessed on 09/06/2023

5 Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2022; 376 :o80 doi:10.1136/bmj.o80

6 Morand EF, Vital EM, Petri M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). Lancet. 2023;401(10381):1001-1010.

7 Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). Lancet. 2023;401(10381):1011-1019.
8 Durcan L, Murphy G. SLE-BRAVE I and II. Lancet. 2023;401(10381):972-973.

Le point sur l'ixékizumab (Taltz®), 5 ans après sa commercialisation

L'ixékizumab (Taltz®, chapitre 13.3.2.2.7.), un inhibiteur de l'IL-17, a été commercialisé il y a 5 ans pour le traitement du psoriasis modéré à sévère chez l'adulte. Voir l'article dans les Folia de mars 2018 (mise à jour 22/10/2019) qui fait le point sur de la prise en charge du psoriasis en plaques. L'indication a depuis été étendue au **psoriasis chez l'enfant, au rhumatisme psoriasique et à la spondyloarthrite axiale**. Le sécukinumab (Cosentyx®), un autre inhibiteur de l'IL-17, est autorisé dans les mêmes indications. Nous renvoyons au Folia d'août 2021 pour une discussion détaillée du sécukinumab, qui s'applique aussi à l'ixékizumab. Les inhibiteurs d'IL sont utilisés après échec des traitements conventionnels. Il n'y a pas de préférence entre les différents inhibiteurs de l'IL-17.

On sait que les inhibiteurs d'IL sont associés à un risque accru d'infections et pourraient être associés à un risque accru de tumeurs malignes. Nous avons fait le point sur le risque de cancer dans le Folia de septembre 2021. Dans le cadre des maladies rhumatismales, le nombre nécessaire pour nuire (NNN) pour observer un cas supplémentaire de tumeur maligne est de 250, par rapport au placebo. Les données sont insuffisantes pour se prononcer sur le risque de tumeurs malignes dans le cadre du psoriasis.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation : L'indication de l'ixékizumab (psoriasis) a été étendue au psoriasis chez l'enfant et à certaines formes d'arthropathie. Le risque d'infections et de tumeurs malignes lié aux inhibiteurs d'IL nécessite la vigilance.

Nouvel e-learning: Folia Quiz – Sécurité des IPP

La population belge est fortement exposée aux IPP et de façon souvent trop prolongée. Cette utilisation est-elle sûre ? Quels sont les risques sur le long terme ? Que disent les dernières études à ce sujet ? Et que pouvez-vous en conclure pour votre pratique ?

Vérifiez et consolidez vos connaissances sur la sécurité à long terme des IPP grâce à notre dernier Folia Quiz !
Bien entendu, vous pouvez vous aider des articles des Folia parus sur le sujet : "Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : indices d'effets indésirables rares mais potentiellement graves" et "L'importance de corriger certains biais : l'exemple de la mortalité liée aux inhibiteurs de la pompe à protons".

Faites le Folia Quiz été 2023 et regardez les IPP d'un autre œil !

Durée totale : 30 minutes
Une **accréditation** est prévue pour les médecins, les pharmaciens et les pharmaciens hospitaliers.
Une fois inscrit·e, vous avez accès **gratuitement** à toutes nos formations en ligne.

Nouveautés médicaments août 2023

Nouveautés en première ligne
- vaccin virus respiratoire syncitial (Arexvy®)

Nouveautés en médecine spécialisée
- avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼🔻): déficit en α-glucosidase acide

Nouveautés en oncologie
- crisantaspase (Erwinase®) : leucémie lymphoblastique aiguë

Nouvelles formes
- noscapine comprimés (Nosca-Mereprine®) : toux

Nouveaux dosages
- dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

Nouvelles indications
- bimékizumab (Bimzelx®▼) : spondylarthrite axiale, arthrite psoriasique

Nouveautés homéopathiques
- Tussioban®: toux

Arrêts de commercialisation
- alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg)
- lixisénatide (Lyxumia®)
- pramocaïne (Nestosyl®)
- progestérone gel vaginal (Crinone®)

▼: 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 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 déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois de juillet prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 juillet. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de septembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 25 août.

Nouveautés en première ligne

Vaccin contre le VRS (Arexvy®▼)

Un **premier vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)** est disponible en Belgique depuis le 14 août 2023 : **Arexvy®▼** (**chapitre 12.1.1.17.**, vaccin recombinant contenant la glycoprotéine F, une protéine de surface du VRS).
Arexvy® a pour **indication** la **prévention des maladies des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les adultes de 60 ans et plus** (synthèse du RCP). Arexvy® a été autorisé au niveau européen en juin 2023, à l'issue d'une procédure d'évaluation accélérée (News EMA, 26/4/2023 et EPAR Arexvy®).[1]
Les **infections à VRS** sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les jeunes enfants et les personnes âgées dans le monde entier, en particulier chez les personnes âgées fragiles et les personnes âgées présentant des comorbidités cardiopulmonaires.

Arexvy® a été évalué dans **une étude randomisée chez ± 25 000 personnes ≥60 ans**[2] au cours d'une saison de VRS, avec un suivi d'environ 7 mois. Il n'y a eu **que 47 cas de maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS** : 7 cas dans le groupe vacciné contre le VRS versus 40 cas dans le groupe placebo (taux de protection de 82%, réduction absolue du risque de 0,264%, Number Needed to Vaccinate de 378, critère d'évaluation primaire). Il y a eu **18 cas « sévères » de maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS** : 1 cas versus 17 cas (taux de protection de 94%, critère d'évaluation secondaire). Il y a eu **122 cas d'infections aiguës des voies respiratoires associées au VRS** : 27 cas versus 95 cas (taux de protection de 71,7%, critère d'évaluation secondaire). (Voir plus loin la définition des critères d'évaluation).
L'étude a montré un bon niveau de protection contre les deux sous-types, le VRS/A et le VRS/B, et dans différents groupes d'âge. Environ 40% des sujets inclus présentaient des facteurs de risque de complications liées au VRS. Seuls 8% étaient âgés de plus de 80 ans et les patients immunodéficients étaient exclus. L'étude ne permet pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès. L'étude se poursuit afin de déterminer le niveau de protection sur plusieurs saisons et la nécessité d'une vaccination de rappel, et pour mieux cerner le profil d'innocuité. Les principaux effets indésirables sont des réactions locales et de la fatigue, des douleurs musculaires et des céphalées dans les jours qui suivent l'injection.
Le **Conseil Supérieur de la Santé** rédige actuellement une recommandation sur l'utilisation des vaccins contre le VRS chez les personnes âgées (situation au 31/07/2023). Lorsqu'elle sera publiée, nous y consacrerons un article dans les Folia. [**ajout 15/01/2024** : voir aussi les articles dans Folia d'octobre 2024 « Vacciner les adultes contre le VRS ? Que dit le Conseil Supérieur de la Santé ? » et dans Folia de janvier 2024 : « Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans ».

Arexvy® contient la glycoprotéine F (présente à la surface du VRS), stabilisée en forme pré-fusion : "RSVPreF3". La RSVPreF3 a été obtenue par technologie recombinante. L'$ASO1_E$ a été ajouté comme adjuvant.[1]

Note : Le 21 juillet, l'**EMA** a donné un avis favorable à l'autorisation d'un **deuxième** vaccin contre le VRS : **Abrysvo®**, pour la protection contre le VRS des personnes de 60 ans et plus, mais aussi pour la protection des nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois par vaccination maternelle pendant la grossesse (News EMA, 21/07/23). Ce vaccin a fait lui aussi l'objet d'une évaluation accélérée. Il faut encore attendre l'approbation finale de la Commission européenne pour l'autorisation d'Abrysvo® (situation au 31/07/2023).

Efficacité
L'autorisation d'Arexvy® est basée sur une étude randomisée, contrôlée par placebo, chez ±25.000 adultes dans 17 pays (dont la Belgique). L'étude est encore en cours et évalue la protection conférée par une dose de vaccin sur plusieurs saisons de VRS, la nécessité d'une vaccination de rappel et le profil d'innocuité. Les résultats sur un **suivi de 6,7 mois**, c'est-à-dire sur une saison de VRS, sont décrits dans le rapport d'évaluation de l'EMA[1] et ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*[2] en février 2023. Les participants ont été inclus de fin mai 2021 à fin janvier 2022. L'étude a donc été menée pendant la pandémie de COVID-19, ce qui peut avoir influencé les résultats en raison de la circulation plus faible que prévu du VRS. Bref aperçu de l'étude :

- **Personnes incluses** : 24 960 personnes âgées de 60 ans et plus (moyenne 69,5 ans ; environ 8% de ≥80 ans). 39% des personnes du groupe vacciné et du groupe placebo présentaient des pathologies à risque accru d'infection sévère par le VRS (par exemple, BPCO, insuffisance cardiaque, diabète). 1% des personnes vivaient dans une maison de soins.
- **Ont été exclues** : les personnes immunodéficientes, les personnes souffrant de conditions médicales graves ou non stables, les personnes atteintes de démence.
- **Schéma de vaccination** : 1 injection, par voie intramusculaire.
- **Efficacité** (après un suivi médian de 6,7 mois et mesurée à partir du 15e jour après l'injection)
  - **Critère d'évaluation primaire** : **47 cas** de **maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS et confirmées par PCR*** : 7 cas/12 466 personnes dans le groupe vacciné contre le VRS

(0,056%), versus 40 cas/12 494 personnes dans le groupe placebo (0,320%). Ce qui donne un taux de protection de **82,6%** [IC à 96,95% de 57,9 à 94,1]. Réduction absolue du risque : 0,264%. Number Needed to Vaccinate (NNV) : 378 (source : GEBU) [*La maladie des voies respiratoires inférieures a été définie par la présence d'au moins 2 symptômes (expectorations, toux, dyspnée) ou signes (respiration sifflante, saturation en oxygène diminuée) respiratoires des voies inférieures pendant ≥24 heures (dont au moins 1 signe respiratoire des voies inférieures) OU au moins 3 symptômes respiratoires des voies inférieures pendant au moins 24 heures].

- **Critères d'évaluation secondaires** :
  - Il y a eu **18 cas « sévères »**** de **maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS et confirmées par PCR** : 1 cas/12 466 personnes dans le groupe vacciné contre le VRS, versus 17 cas/12 494 personnes dans le groupe placebo. Ce qui représente une protection de **94,1%** [IC à 95% de 62,4 à 99,9]. [**La maladie des voies respiratoires inférieures était considérée comme « sévère » en présence d'au moins 2 signes respiratoires des voies inférieures (par exemple respiration sifflante, saturation en oxygène diminuée) jugés sévères par l'investigateur, OU lorsque la maladie nécessitait un traitement de soutien (par exemple une supplémentation en oxygène)].
  - Il y a eu **122 cas** d'**infections aiguës*** des voies respiratoires associées au VRS confirmées par PCR** : 27 cas/12 466 personnes dans le groupe vacciné contre le VRS, versus 95 cas/12 494 personnes dans le groupe placebo. Ce qui équivaut à un taux de protection de **71,7%** [IC à 95% de 56,2 à 82,3]. [***Une infection respiratoire aiguë a été définie comme au moins 2 signes ou symptômes respiratoires (par exemple, congestion nasale, expectorations, toux, dyspnée, respiration sifflante, saturation en oxygène diminuée) pendant ≥24 heures OU au moins 1 signe ou symptôme respiratoire + 1 signe ou symptôme systémique (par exemple, fièvre, céphalées) pendant ≥24 heures].
- Le niveau de protection contre les maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS et confirmées par PCR était supérieur à 80% (1) aussi bien contre le VRS/A et le VRS/B, (2) chez les personnes âgées de 60 à 69 ans et de 70 à 79 ans, et (3) chez les personnes souffrant de maladies sous-jacentes et les personnes désignées comme « pré-fragiles ». Chez les personnes âgées de plus de 80 ans et chez les personnes fragiles (« *frail* »), le nombre de cas était trop faible pour permettre une évaluation adéquate de l'efficacité. En outre, l'étude ne permet pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès.

Innocuité

- **Réactions locales (vaccin versus placebo)** : la douleur au point d'injection était la réaction la plus fréquemment observée : 60,9% (contre 9,3%). Autres réactions : érythème (7,5% contre 0,8%) et gonflement (5,5% contre 0,6%).
- **Réactions systémiques (vaccin versus placebo)** : la fatigue était la plus fréquente : 33,6% (contre 16,1%). Autres réactions : fièvre (2,0% contre 0,3%), céphalées (27,2% contre 12,6%), douleurs musculaires (28,9% contre 8,2%), douleurs articulaires (18,1% contre 6,4%).
- Ces réactions locales et systémiques étaient généralement légères à modérées et disparaissaient dans les 4 jours (durée moyenne de 1 à 2 jours).
- Dans le groupe vacciné, il y a eu un cas de syndrome de Guillain-Barré pour lequel un lien de causalité n'est pas exclu. Deux cas de paralysie de Bell (paralysie faciale) ont également été observés, mais le lien de causalité est douteux. Un suivi post-commercialisation est nécessaire pour une évaluation plus approfondie des liens de causalité et de l'incidence.

Posologie : 1 injection, par voie intramusculaire (de préférence dans le muscle deltoïde). La nécessité d'une vaccination de rappel n'a pas été établie.

Coût : 206,30 € pour 1 injection, non remboursé au 1er août 2023.

Nouveautés en médecine spécialisée

avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼ ▼)

L'avalglucosidase alfa (**Nexviadyme®▼**, (chapitre 20.3, pour perfusion intraveineuse, délivrance hospitalière) est une α-glucosidase acide qui a pour indication le **traitement** à long terme des patients atteints d'un **déficit en α-glucosidase acide** (maladie de Pompe).
La maladie de Pompe provoque une accumulation de glycogène dans divers tissus (cœur, poumons, muscles), avec pour conséquences une cardiomyopathie, des difficultés respiratoires et une faiblesse musculaire.[1,2]
Selon le RCP, l'avalglucosidase alfa est aussi efficace pour améliorer la fonction pulmonaire que l'alglucosidase alfa (Myozyme® ▼).
Les principaux effets indésirables sont des **réactions d'hypersensibilité** (43,5%, anaphylaxie chez 2% des patients) et des **réactions liées à la perfusion** (26%). Les autres effets indésirables fréquents (10%) sont : prurit, rash, urticaire, céphalées, fatigue, nausées et frissons.[2,3]
L'administration à domicile est possible, sous la surveillance du médecin traitant.
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Posologie : une perfusion toutes les 2 semaines, dosage en fonction du poids corporel (voir RCP)

Coût : 899€ pour 1 flacon, remboursé en a ! au 1er août 2023.

Nouveautés en oncologie

crisantaspase (Erwinase®)

La **crisantaspase** (**Erwinase®**, chapitre 13.4, pour administration intramusculaire ou intraveineuse, usage hospitalier), est une asparginase qui a pour indication le **traitemen**t, en association avec d'autres chimiothérapies, des patients atteints de **leucémie lymphoblastique aiguë** ayant développé une hypersensibilité à l'asparginase d'*E.coli*.
Il expose à des effets indésirables sévères, principalement des **réactions d'hypersensibilité** et des **troubles de la coagulation** (y compris des décès).

Innocuité

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère, pancréatite.

Effets indésirables

- Des décès dus à des infections, pancréatite, hémorragies, thrombo-embolies, nécrolyse épidermique toxique ont été décrits.
- Les plus fréquents : réactions d'hypersensibilité et anomalies de la coagulation.
- Très fréquents (≥10%) : infections, anomalies hématologiques, augmentation des lipides, cholestérol, triglycérides, perte de poids, hyperglycémie, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, douleurs musculo-squelettiques.

Grossesse et allaitement

- L'utilisation pendant la grossesse ou en cas de désir de grossesse, chez les femmes comme chez les hommes, est déconseillée (tératogénicité chez l'animal)
- La crisantaspase ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Interactions

- Augmentation du risque d'altération de la fonction hépatique en cas d'utilisation concomitante de médicament susceptible d'altérer la fonction hépatique.

Précautions particulières

- Une surveillance particulière est conseillée pour détecter l'apparition de réaction d'hypersensibilité, pancréatite, intolérance au glucose (acidocétose), trouble de la coagulation (thrombo-embolie et hémorragie), altération de la fonction hépatique ou rénale, troubles neurologiques (encéphalopathie, convulsions, dépression du SNC, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible), immunosuppression et infection.

Posologie : une administration 3 fois par semaine pendant 2 semaines, dosage en fonction de la surface corporelle (voir RCP).[1]

Coût : 4229€ pour 5 flacons, remboursé en a ! au 1er août 2023.

Nouvelles formes

noscapine comprimés (Nosca-Mereprine®)

La **noscapine** est de nouveau commercialisée sous forme de **comprimés** (**Nosca-Mereprine®**, chapitre 4.2.1). Elle avait été commercialisée auparavant sous le nom de spécialité Noscaflex. Elle existe également sous forme de sirop (Nosca-Mereprine® 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.
Posologie : adulte: jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg
Coût : 8,89€ pour 20 comprimés, non remboursé au 1er août 2023.

Nouveaux dosages

dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

Le **dupilumab** existe maintenant au dosage de **200 mg**/1,14 ml (**Dupixent® 200 mg**, chapitre 12.3.2.2.2, pour injection sous-cutanée). Ce dosage convient pour administration

- Dans la dermatite atopique , chez les adolescents pesant moins de 60 kg, et les enfants de 6 mois à 5 ans pesant de 5 à 15 kg.
- Dans l'asthme sévère
  - chez les adultes ou adolescents non traité par corticostéroïdes oraux, ou non associé à une dermatite atopique sévère ou une polypose naso-sinusienne sévère.
  - Chez les enfants de 6 à 11 ans pesant entre 30 et 60 kg.[1]

Coût : 1214,35€ pour 2 injections, remboursé en b ! au 1er août 2023.

Nouvelles indications

bimékizumab (Bimzelx®▼)

Le **bimékizumab** (**Bimzelx®▼,** chapitre 12.3.2.2.7, pour injection sous-cutanée) est un un inhibiteur de l'IL-17A et de l'IL-17F qui a reçu de **nouvelles indications chez l'adulte** : **spondylarthrite axiale/ankylosante et arthrite psoriasique**. Il avait déjà pour indication le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte.
Vu le **manque de données versus comparateur actif**, la place du bimékizumab dans ces indications est encore à préciser.
Son profil d'innocuité est celui des inhibiteurs de l'IL-17.

Arthrite psoriasique

- Une étude sur 52 semaines sur 852 patients atteints d'arthrite psoriasique naïfs de traitement biologique (DMARDs) a évalué le bimékizumab versus placebo et adalimumab (un inhibiteur du TNF). Sur des critères d'évaluation primaires cliniques (score ACR : nombre d'articulations douloureuses et gonflées, syndrome inflammatoire, évaluation globale par le médecin et le patient, échelle de douleur et questionnaire fonctionnel)[1], le bimékizumab a été supérieur au placebo, et similaire à l'adalimumab (pas de calcul statistique pour cette comparaison).[2,3]

Spondylarthrite axiale et spondylarthrite ankylosante

- Le bimékizumab a été évalué dans 2 études de 52 semaines versus placebo chez 586 patients adultes atteints de spondylarthrite axiale ou spondylarthrite ankylosante actives. Pour les deux pathologies, le bimékizumab s'est avéré supérieur au placebo sur des critères d'évaluation primaires cliniques.[3]

Posologie : une injection de 160 mg toutes les 4 semaines.
Coût : 1860,29€ pour 2 mois de traitement, non remboursé pour ces indications au 1er août 2023. Le traitement est remboursé en b ! dans le psoriasis en plaques modéré à sévère.

Nouveautés homéopathiques

Tussioban

Le Tussioban® est un médicament homéopathique ayant pour indication la toux[4].
Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg Retard)

L'alfuzosine, un alpha$_1$-bloquant utilisé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, n'existe plus au dosage de 5 mg. La posologie de 10 mg en 2 prises ne sera plus possible. Il reste la possibilité de prendre 10 mg en 1 prise (Xatral® 10 mg Uno ou générique), mais débuter le traitement à dose pleine expose à un plus grand risque d'hypotension.

lixisénatide (Lyxumia®)

Un arrêt de commercialisation du lixisénatide, un analogue du GLP-1 utilisé dans le diabète de type 2, est annoncé pour le 31 aout prochain. D'autres analogues du GLP-1 sont disponibles. Il est préférable d'effectuer la transition en concertation avec le diabétologue.

pramocaïne (Nestosyl®)

La spécialité Nestosyl®, une pommade à base de chlorhexidine, pramocaïne et oxyde de zinc, n'est plus commercialisée. Il n'existe plus de spécialité à base de pramocaïne. Cette pommade, comme les autres médicaments des traumatismes et des affections veineuses appliquées par voie topique, était utilisée sans efficacité démontrée.

progestérone gel vaginal (Crinone®)

La progestérone en gel vaginal n'est plus commercialisée. D'autres spécialités à base de progesterone sous forme d'ovules ou de capsules molles vaginales sont disponibles.

Sources

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

Sources spécifiques

vaccin virus respiratoire syncitial

1 Arexvy®: EPAR. Website EMA. CHMP assessment report (26/04/2023)

2 Papi A. et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2023;388:595-608 (DOI: 10.1056/NEJMoa2209604).

3 ACP Journal Club. In older adults, an AS01E-adjuvanted RSVPreF3 OA vaccine reduced RSV-related lower respiratory tract disease. Annals.org 06/06/2023. Doi: 10.7326/J23-0038.

4 Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

avalglucosidase alfa

1 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php

2 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexviadyme

3 Nexviadyme®-Résumé des Caractéristiques du Produit

crisantaspase

1 Erwinase®- Résumé des Caractéristiques du Produit

dupilumab

1 Dupixent®- Résumé des Caractéristiques du Produit

bimékizumab

1 https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-456-57/rhumatologie-rhumatisme-psoriasique

2 McInnes IB et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet 2023; 401: 25–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9

3 Bimzelx®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Tussioban®

1 Tussioban®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.