

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2024

### FOCUS

Chez des patients avec obésité et sans diabète, quels sont les bénéfices du sémaglutide sur des critères cliniques ?

L'étude SELECT montre un avantage du sémaglutide injectable sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients non diabétiques avec obésité et antécédents cardiovasculaires. Des préoccupations persistent concernant certains effets indésirables, le coût élevé et la durée optimale du traitement.

**Arrêt progressif des antidépresseurs : lignes directrices (mise à jour 2024)**

Ce texte compile une série de lignes directrices et de schémas concrets pour l'arrêt progressif d'antidépresseurs couramment utilisés en première ligne, en tenant compte du contexte belge. Cet article remplace notre texte paru dans les Folia de juin 2022.

**Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans**

Un deuxième vaccin contre le VRS est désormais disponible en Belgique pour la vaccination des adultes de plus de 60 ans, commercialisé sous le nom d'Abrysvo®. Les vaccins confèrent une protection contre la maladie due au VRS, mais des données importantes manquent, notamment en ce qui concerne la protection des personnes les plus à risque de développer une maladie grave. Les vaccins coûtent cher et ne sont pas remboursés.

**Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle**

Abrysvo® est le premier vaccin destiné à protéger les nourrissons par la vaccination de la mère pendant la grossesse. La vaccination protège le nourrisson contre l'infection symptomatique par le VRS, mais d'importantes questions restent sans réponse et le profil d'innocuité doit être mieux documenté.

### ACTUALITÉS

**Campagne d'information 2024 sur les risques nucléaires et distribution des comprimés d'iode**

La campagne d'information sur le risque nucléaire débute le 22 janvier 2024. Tous les comprimés d'iode de 2010 seront échangés contre des comprimés de 2017.

**Le Répertoire "édition 2024": première série de chapitres mis à jour**

Dans le cadre de la mise à jour annuelle 2024 du Répertoire Commenté des Médicaments, une première série de chapitres vient d'être révisée et publiée en ligne. Dans cet article, nous vous expliquons ce qui a changé.




**Remerciements aux experts**

Les articles Folia sont régulièrement relus par des experts avant d'être finalisés. Nous remercions les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2023.

### AUDITORIUM

**Nouvel e-learning : études observationnelles**

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

-  **Nouveautés en première ligne**
  - vaccin virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼)
-  **Nouveautés en médecine spécialisée**
  - pasiréotide (Signifor®)
  - roxadustat (Evrenzo®▼)
  - vutrisiran (Amvuttra®▼)
-  **Nouveautés en oncologie**

- polatuzumab védotine (Polivy®▼)

#### **Nouvelles indications**

- rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

#### **Arrêts de commercialisation**

- clorofène (Neo-Sabenyl®)
- zidovudine 100 mg gélules (Retrovir®)

#### **Remboursements**

- aciclovir (Aciclovir®AB)
- insuline glargine (Abasaglar®)
- interféron alfa-2a (Pegasys®)

## Chez des patients avec obésité et sans diabète, quels sont les bénéfices du sémaglutide sur des critères cliniques ?

L'étude SELECT, évaluant les effets cardiovasculaires du sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine chez des patients non diabétiques, avec obésité et antécédents cardiovasculaires a été publiée. Les patients inclus dans cette étude étaient majoritairement blancs, de sexe masculin et avaient un IMC de 33 kg/m<sup>2</sup> en moyenne. Les résultats montrent un bénéfice modéré : traiter environ 66 patients pendant un peu plus de 3 ans permet d'éviter un événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC ou décès d'origine cardiovasculaire).

Des effets indésirables rares mais sérieux avec les analogues du GLP-1 (pancréatites, occlusions intestinales, gastroparésie, idées suicidaires) suscitent quelques inquiétudes. Le sémaglutide injectable, dans sa formulation et à la dose (2,4 mg/semaine) destinée à traiter l'obésité (nom de spécialité Wegovy®), n'est toujours pas disponible dans notre pays.

**Le CBIP est d'avis que** les avantages attendus doivent être mis en balance avec les risques et le coût du traitement, en particulier dans le contexte d'un usage potentiel à large échelle. Le bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide dans le cadre du traitement de l'obésité n'est actuellement démontré qu'en prévention secondaire. La durée optimale du traitement reste à déterminer.

Comme annoncé dans notre Folia d'avril 2023, à propos du sémaglutide dans l'obésité, en dehors du diabète, nous revenons sur les résultats récemment publiés de l'étude SELECT évaluant les effets du sémaglutide injectable, toujours en dehors du diabète, sur des critères d'évaluation cliniques.

### Étude SELECT : une étude dont les résultats étaient attendus

L'étude SELECT<sup>1</sup> est une étude randomisée multicentrique en double aveugle sponsorisée par le fabricant de la molécule. Elle a évalué le sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine, en comparaison au placebo, sur un critère d'évaluation primaire composé d'événements cardiovasculaires majeurs (*Major Adverse Cardiac Events* ou MACE, soit des AVC et des infarctus du myocarde non fatals et des décès d'origine cardiovasculaire). L'étude a inclus environ 17 500 patients âgés de 45 ans ou plus, dont l'IMC est  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et qui présentent des antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC ischémique et/ou maladie artérielle périphérique symptomatique). Après un suivi moyen de 40 mois, on a constaté une **incidence significativement moindre du critère d'évaluation primaire combiné** : 6,5% dans le groupe sémaglutide versus 8% dans le groupe placebo. Le rapport de hasard (HR) pour ce critère primaire est de 0,80 (avec un IC à 95% de 0,72 à 0,90 ;  $p < 0,001$ ). Concernant la sécurité, il y a eu **plus d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables**, principalement d'ordre gastro-intestinal (essentiellement nausées et vomissements), dans le groupe sémaglutide en comparaison au placebo (16,6% versus 8,2%;  $p < 0,001$ ).

### Quelques réflexions

#### ***Un bénéfice significatif sur les événements cardiovasculaires en prévention secondaire, dans l'obésité en dehors du diabète***

Le sémaglutide a montré un bénéfice substantiel sur le poids chez des patients qui présentent une obésité avec ou sans diabète (voir Folia d'avril 2023). L'étude SELECT<sup>1</sup> discutée ici montre en outre, un bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide à la dose de 2,4 mg/semaine, chez des patients non diabétiques, majoritairement blancs (84%) et de sexe masculin (72%), dont l'IMC moyen est de 33 kg/m<sup>2</sup> et qui présentaient au moment de l'inclusion un antécédent cardiovasculaire. Il s'agit donc d'une étude en **prévention secondaire**.

En valeur absolue, la réduction du risque pour le critère primaire cardiovasculaire combiné est de l'ordre de 1,5% correspondant à un **NNT de 66 sur une durée de 3 ans environ** (pour éviter un AVC, un infarctus du myocarde ou un décès d'origine cardiovasculaire). Il s'agit d'un bénéfice que l'on peut qualifier de modéré, à mettre en balance avec la sécurité et le coût du traitement. Nous ne pouvons pas non plus déduire de ces résultats un bénéfice du sémaglutide injectable dans le traitement de l'obésité en prévention cardiovasculaire primaire, ou avec des doses inférieures de sémaglutide. À noter que dans

l'étude de sécurité cardiovasculaire SUSTAIN-6<sup>2</sup>, menée chez des patients diabétiques de type 2 avec antécédent cardiovasculaire ou à très haut risque cardiovasculaire, le sémaglutide injectable avait montré un bénéfice sur les MACE qui était du même ordre de grandeur (voir Folia de mai 2019).

***Une sécurité d'emploi à préciser, en particulier dans un contexte d'usage potentiel à large échelle.***

Des inquiétudes concernant des effets indésirables rares mais potentiellement sérieux font l'objet de diverses publications.

- Une analyse rétrospective, dans des bases de données de santé américaine<sup>3</sup>, a comparé, **chez des patients non diabétiques** et nouveaux usagers d'analogues du GLP-1 (versus association naltrexone/bupropion, autre traitement anti-obésité), la survenue de divers événements gastrointestinaux sévères (maladies biliaires, pancréatites, occlusions intestinales et gastroparésie). La majorité des données à propos des analogues du GLP-1 concerne le liraglutide (quasi 90% de la cohorte), présent sur le marché du traitement de l'obésité depuis plus longtemps que le sémaglutide. Le groupe ayant reçu un analogue du GLP-1, comparativement à celui ayant reçu l'association naltrexone/bupropion a rencontré un **risque 9 fois plus élevé de développer une pancréatite aiguë, 4 fois plus élevé de présenter une occlusion intestinale et 3 fois plus élevé de présenter une gastroparésie**<sup>4</sup>. Les risques absolus restent faibles ( $\leq 1\%$  dans le groupe ayant reçu un analogue du GLP-1), mais un usage à large échelle de ces traitements signifie qu'un nombre élevé de personnes vont présenter ces effets indésirables.
- La **gastroparésie** soulève également l'inquiétude des anesthésistes américains<sup>4</sup>, en raison du rapport de cas d'aspirations pulmonaires chez des patients usagers d'analogues du GLP-1, malgré le suivi des consignes habituelles du jeûne préopératoire.
- Enfin, suite à un signal parmi les usagers du liraglutide et du sémaglutide, le PRAC de l'EMA procède actuellement à une évaluation du **risque d'idées suicidaire et d'automutilation** avec les analogues du GLP-1.

***Et à quel coût ?***

En Belgique, le Wegovy® n'est pas encore commercialisé, mais il l'est chez nos voisins hollandais, pour un coût annuel de l'ordre de 4 400 euros.

**En conclusion**

**Le CBIP est d'avis que** les bénéfices du sémaglutide injectable sur la perte de poids et sur le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients avec obésité, qu'ils soient diabétiques ou non, sont positifs. Avec l'étude SELECT, c'est la première fois que l'on montre un bénéfice clinique (critères forts) d'une molécule destinée à traiter l'obésité. Néanmoins, le bénéfice cardiovasculaire démontré dans cette étude SELECT ne concerne que la prévention cardiovasculaire secondaire, et l'effet absolu du traitement est modéré (NNT de 66 pour 40 mois). Dans le cadre d'une utilisation à large échelle, les effets indésirables, même rares, doivent être soigneusement monitorés. Les bénéfices cliniques en prévention primaire et la durée optimale du traitement restent à déterminer. En prévention primaire, les gains sont généralement moins clairs et les NNT beaucoup plus grands. Concernant la durée du traitement, à partir de quelle perte de poids l'amélioration du profil de risque du patient ne contrebalance plus les risques du traitement? Le coût du traitement, que ce soit pour le patient, ou, dans l'hypothèse d'un remboursement, pour la société, doit également être un point d'attention. Enfin, les bénéfices du sémaglutide décrits ici ne doivent pas occulter l'importance d'une bonne hygiène de vie, dont les bénéfices connus ne se limitent pas au simple maintien d'un poids optimal pour la santé.

**Sources**

- 1 Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Nov 11. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub ahead of print. PMID: 37952131.
- 2 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- 3 Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1

Receptor Agonists for Weight Loss. JAMA. 2023 Nov 14;330(18):1795-1797. doi: 10.1001/jama.2023.19574. PMID: 37796527; PMCID: PMC10557026.

4 Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. JAMA. 2023 Nov 15. doi: 10.1001/jama.2023.16620. Epub ahead of print. PMID: 37966850.

## Arrêt progressif des antidépresseurs : lignes directrices (mise à jour 2024)

Cet article remplace notre texte paru dans les Folia de juin 2022. L'article a été complété par des informations sur **l'arrêt progressif des antidépresseurs tricycliques, des IMAO et d'antidépresseurs divers** (agomélatine, bupropione, miansérine, mirtazapine, trazodone, vortioxétine), suite à la publication en mai 2023 d'un nouveau document multidisciplinaire à ce sujet, intitulé « *Afbouw overige antidepressiva* » (rédigé par les organisations néerlandaises KNMP et NHG entre autres, voir référence 14).

Tous les antidépresseurs peuvent provoquer des symptômes de sevrage lorsqu'ils sont arrêtés ou interrompus. Il ressort de données récentes que les symptômes de sevrage sont plus fréquents et, chez certains patients, plus graves et plus durables qu'on le pensait auparavant. Le principal objectif d'un arrêt progressif (et lent) est d'éviter les symptômes de sevrage (sévères). Nous manquons cependant de preuves étayant la meilleure méthode à adopter pour ce processus (durée de la période d'arrêt progressif, vitesse de décroissance et paliers de réduction de dose). Nous pouvons néanmoins proposer un certain nombre de lignes directrices. Chez certains patients, il peut être nécessaire d'arrêter l'antidépresseur sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Le partage de la prise de décision entre le médecin et le patient, le suivi régulier par le médecin et, si nécessaire, le soutien psychologique, sont essentiels dans le processus d'arrêt progressif. Cet article couvre les points suivants :

- [Introduction : quelques points de vigilance](#)
- [Principes généraux de l'arrêt progressif](#)
- [Symptômes de sevrage : symptômes, durée, symptômes de sevrage vs rechute et facteurs de risque de survenue de symptômes de sevrage](#)
- [Bon usage des schémas d'arrêt présentés dans cet article](#)
- [Schémas concrets d'arrêt :](#)
  - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS) [citalopram](#), [escitalopram](#), [fluoxétine](#), [fluvoxamine](#), [paroxétine](#) et [sertraline](#) ;
  - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) [duloxétine](#) et [venlafaxine](#) ;
  - antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, clomipramine, dosulépine, nortriptyline ;
  - antidépresseurs divers : agomélatine, bupropione, miansérine, mirtazapine, trazodone, vortioxétine.

### Introduction : quelques points de vigilance

- **La sensibilité aux symptômes de sevrage varie fortement d'un individu à l'autre.** Si l'arrêt se déroule sans le moindre problème pour certains patients, d'autres ne parviennent pas à arrêter leur antidépresseur en dépit d'une réduction progressive lente.<sup>1</sup> Les effets indésirables associés aux antidépresseurs, comme le dysfonctionnement sexuel, l'émoussement émotionnel et la prise de poids, peuvent constituer une solide motivation pour un arrêt progressif, mais les patients doivent être conscients que certains de ces effets (les troubles sexuels, par exemple, cf. Folia mars 2020) persistent parfois après l'arrêt du médicament.<sup>1</sup>
- Tous les antidépresseurs peuvent déclencher des symptômes de sevrage lorsqu'ils sont arrêtés ou interrompus, et il est aujourd'hui admis que les symptômes de sevrage sont plus fréquents et, chez certains patients, plus graves et plus durables qu'on le pensait auparavant.<sup>2,3</sup>
- Il arrive souvent que les symptômes de sevrage ne soient **pas identifiés** et il n'est pas rare que leurs symptômes soient **confondus avec une rechute** de la dépression.
- Nous déplorons un manque de preuves permettant d'étayer la meilleure méthode à adopter pour l'arrêt progressif d'antidépresseurs, et il n'est actuellement pas possible de formuler la moindre recommandation factuelle.<sup>1,4,5</sup>
- L'arrêt progressif d'antidépresseurs dans le contexte des troubles bipolaires est un processus complexe qui nécessite l'avis d'un spécialiste. Cela dépasse le cadre de cet article.

### Principes généraux de l'arrêt progressif

Etant donné le manque de preuves permettant d'étayer la meilleure méthode à adopter pour l'arrêt progressif d'antidépresseurs, nous ne connaissons ni **la durée optimale de la période d'arrêt progressif, ni la vitesse optimale de dégression, ni la réduction de dose optimale par étape**. Nous pouvons néanmoins proposer quelques pistes générales.

- La **prise de décision partagée (*shared decision making*)** entre le patient et le médecin est le meilleur moyen de parvenir à des décisions efficaces pour le processus d'arrêt progressif.
  - Il est important d'informer préalablement le patient (dès l'instauration de l'antidépresseur) des éventuels symptômes de sevrage qui peuvent survenir lors de l'arrêt ou de l'interruption du traitement.
  - Il est également important de suivre régulièrement le patient et d'assurer un bon accompagnement pendant et après le processus d'arrêt progressif, moyennant des concertations et des contacts réguliers.<sup>5-8</sup>
  - Il existe des preuves limitées selon lesquelles une thérapie cognitive de soutien augmenterait les chances de réussite de l'arrêt.<sup>4,9</sup>
- **Le principal objectif d'un arrêt progressif (lent) est d'éviter les symptômes de sevrage (sévères).**
  - Un arrêt sur une période de moins de 14 jours ne peut pas être considéré comme un arrêt progressif : diverses études révèlent en effet que la survenue de symptômes de sevrage est aussi fréquente lorsque le traitement antidépresseur est arrêté en moins de 14 jours que lorsqu'il est arrêté brutalement. Il s'avère également que le risque de symptômes de sevrage diminue **lors d'un arrêt plus progressif**.<sup>1,5,10</sup> Des études observationnelles suggèrent que le risque de symptômes de sevrage diminue **en cas d'arrêt très progressif** sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et à des posologies nettement inférieures à la posologie habituelle utilisée dans la dépression avant un arrêt total : ces études avancent des arguments en faveur du principe « *stop slow as you go low* ». <sup>10</sup>
  - Si, après une réduction de dose, les symptômes de sevrage sont trop nombreux ou si l'arrêt progressif est perçu comme étant trop difficile, **la dose peut être ramenée à la dose précédente, qui n'entraînait pas de symptômes, après concertation avec le patient**. Cette dose est maintenue pendant un certain temps. Une fois les symptômes de sevrage disparus, on peut opter pour un arrêt plus progressif (en termes de rythme et/ou de paliers).<sup>5</sup>
  - **Les schémas d'arrêt progressif prévoyant la prise de l'antidépresseur un jour sur deux sont à déconseiller.**<sup>5</sup>

## Symptômes de sevrage

### Symptômes

- Les symptômes de sevrage liés à l'arrêt brutal ou trop rapide des antidépresseurs (ISRS et IRSN, mais aussi d'autres antidépresseurs) peuvent être très divers.
- **ISRS et IRSN** : les symptômes de sevrage survenant fréquemment sont les symptômes pseudo-grippaux, troubles du sommeil, nausées, problèmes d'équilibre, symptômes sensoriels et troubles psychologiques (p. ex. anxiété, morosité, irritabilité) (voir aussi +plus d'infos).<sup>5,10</sup>
- **ATC** : les symptômes de sevrage ressemblent à ceux associés aux ISRS et aux IRSN mais les symptômes sensoriels et les problèmes d'équilibre sont moins fréquents avec les ATC (voir aussi +plus d'infos)<sup>14</sup>
- Les **IMAO non sélectifs et irréversibles** semblent généralement provoquer des symptômes plus graves que d'autres antidépresseurs en cas d'arrêt brutal.<sup>14</sup> Aucune information n'a été trouvée concernant le **moclobémide, un IMAO réversible**.<sup>14</sup>
- Des rapports de cas concernant la **bupropione, la mirtazapine et la trazodone** font état de symptômes de sevrage typiques (voir +plus d'infos).
- Pour la **miansérine**, des crises de panique et d'épilepsie ont été décrites en cas d'arrêt brutal.<sup>14</sup>
- Pour l'**agomélatine** et la **vortioxétine**, les auteurs du document multidisciplinaire « *Afbouw overige antidepressiva* »<sup>14</sup> n'ont détecté aucun signal de symptômes de sevrage. Selon les données de pharmacovigilance, la vortioxétine est aussi associée à un risque de symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal [voir Folia de décembre 2023]. La base de données de pharmacovigilance de l'OMS (*Vigibase*) contient quelques rapports concernant l'agomélatine.<sup>15</sup>

## Durée

Les chiffres relatifs à la durée des symptômes de sevrage sont très variables. Ils durent tout au plus quelques semaines chez certains patients mais, comme nous l'avons déjà dit, ils peuvent persister plusieurs mois chez d'autres.

## Symptômes de sevrage vs rechute

Les symptômes de sevrage qui se présentent sous la forme de troubles psychologiques sont parfois injustement interprétés comme une rechute de la dépression ou du trouble anxieux. Il est dès lors important, mais pas toujours simple, de distinguer les symptômes de sevrage d'une rechute. Quelques critères peuvent malgré tout aider.<sup>5,10,13</sup>

- La **vitesse de survenue** : les symptômes de sevrage apparaissent généralement dans les quelques jours qui suivent l'arrêt ou la réduction de dose de l'antidépresseur, assez rarement après plus d'une semaine. En revanche, une rechute de dépression survient le plus souvent au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt de l'antidépresseur et se caractérise par une aggravation progressive des symptômes de dépression.
- La **vitesse de disparition après réinstauration de l'antidépresseur** : les symptômes de sevrage disparaissent en quelques jours (généralement dans les 24 heures) suite à la réinstauration du médicament (ou de la dose précédente).
- La **nature des symptômes** : les symptômes de sevrage typiques, tels que vertiges, nausées et sensations de choc électrique, diffèrent des symptômes de dépression ou d'anxiété.

## Facteurs de risque de survenue de symptômes de sevrage

### ISRS et IRSN

Les sources que nous avons consultées définissent un certain nombre de facteurs de risque de survenue de symptômes de sevrage. Pour le présent article, nous nous basons sur les schémas d'arrêt progressif du document multidisciplinaire « Afbouwen SSRI's & SNRI's »<sup>5</sup>, qui propose différents schémas en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs constamment mentionnés dans la littérature comme facteurs de risque (ci-après, « facteurs de risque constants »), l'arrêt progressif se faisant beaucoup plus lentement en présence de facteurs de risque constants. Les auteurs du document multidisciplinaire soulignent toutefois l'insuffisance de données probantes pour déterminer la force du lien entre les facteurs de risque définis – y compris ceux rapportés de manière constante – et la survenue de symptômes de sevrage.

- **Les facteurs de risque constants, tels que définis dans le document multidisciplinaire concernant le sevrage progressif des ISRS et des IRSN, sont :**
  - les antécédents de symptômes de sevrage lors de l'oubli d'une dose, de non-observance du traitement ou d'une parenthèse thérapeutique (*drug holiday*) ;
  - les échecs de tentatives d'arrêt antérieures ;
  - l'utilisation, pendant la phase de traitement, de posologies supérieures à la posologie habituelle utilisée dans la dépression
- Le document multidisciplinaire concernant le sevrage progressif des ISRS et des IRSN définit aussi un certain nombre de facteurs mentionnés de manière **variable et inconstante** comme facteurs de risque dans la littérature (cf. **+ plus d'infos**). Il peut être décidé, sur une base individuelle, de ralentir le processus d'arrêt progressif en présence de ces facteurs de risque.

### ATC, IMAO et divers antidépresseurs<sup>14</sup>

- Les auteurs du document multidisciplinaire « *Afbouwen Overige Antidepressiva* » n'ont pas trouvé suffisamment de preuves pour identifier des facteurs de risque cliniquement pertinents de survenue de symptômes de sevrage.
- Néanmoins, les auteurs définissent - en concordance avec les facteurs de risque pour les ISRS et les IRSN - des **facteurs de risque possibles pour les ATC, les IMAO et les antidépresseurs agomélatine, bupropione, miansérine, mirtazapine, trazodone et vortioxétine** :
  - antécédents de symptômes de sevrage lors de l'oubli d'une dose, de non-observance du traitement



- ou d'une parenthèse thérapeutique (*drug holiday*) ;
- échecs de tentatives d'arrêt antérieures.
- Il n'y a pas suffisamment de données pour considérer une « dose plus élevée » comme facteur de risque pour ces antidépresseurs.

## Bon usage des schémas d'arrêt présentés dans cet article

### 1. ISRS et IRSN

Des schémas concrets sont proposés pour l'arrêt progressif des ISRS citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline, des IRSN duloxétine et venlafaxine. Quelques commentaires en marge des schémas.

- Les schémas d'arrêt progressif des **ISRS** et des **IRSN** reposent sur les schémas proposés dans le document multidisciplinaire « Afbouwen SSRI's & SNRI's »<sup>5</sup>, à savoir d'une part des schémas « **en l'absence de facteurs de risque constants** » et d'autre part des schémas beaucoup plus lents « **en présence de facteurs de risque constants** ». Le document multidisciplinaire préconise parfois des intervalles de temps (p. ex. « pendant 2 à 4 semaines ») pour les différentes étapes. Le cas échéant, le CBIP opte systématiquement pour l'intervalle le plus prudent, et donc le plus long (dans notre exemple, donc, « pendant 4 semaines »).
- Si, après une réduction de dose, les symptômes de sevrage sont trop nombreux ou si l'arrêt progressif est perçu comme étant trop difficile, **il est toujours possible**, après concertation avec le patient, de ramener temporairement la dose à la dose précédente qui n'entraînait pas de symptômes. Il peut alors être décidé de ralentir le processus d'arrêt progressif (en termes de rythme et/ou de paliers). En présence de facteurs de risque rapportés de manière variable et inconstante, il peut être opté d'emblée pour un arrêt progressif plus lent.
- **À propos des « Schémas pour la décroissance d'une forte posologie à la posologie habituelle »**
  - Si, au début du processus d'arrêt progressif, le patient reçoit **une posologie supérieure à la posologie habituellement utilisée dans la dépression**, il est recommandé de la réduire progressivement jusqu'à la posologie habituelle, sur une période d'au moins 4 semaines (les étapes concrètes ne sont pas précisées). Cette posologie est ensuite maintenue pendant au moins 2 semaines. Pour la suite du processus d'arrêt progressif, le schéma lent (« en présence de facteurs de risque constants ») est recommandé. En concertation avec le patient, et s'il accepte les symptômes de sevrage, le schéma plus rapide (« en l'absence de facteurs de risque constants ») peut éventuellement être choisi.
- **À propos des « Schémas pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants »**
  - Le document multidisciplinaire indique que, dans l'ensemble, il faut s'attendre à de légers symptômes de sevrage en l'absence de facteurs de risque constants.
  - D'une manière générale, ce schéma consiste à réduire de moitié la dose et à l'arrêter après une période de 4 semaines ; l'étape intermédiaire (réduction de moitié) n'est pas prévue pour la fluoxétine en raison de sa longue demi-vie. Le schéma commence toujours par la dose habituelle utilisée dans la dépression.
  - Dans le **contexte belge**, il est possible de réaliser l'arrêt progressif à l'aide de préparations disponibles dans le commerce.
- **À propos des « Schémas pour l'arrêt progressif en présence de facteurs de risque constants »**
  - D'après le document multidisciplinaire, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants augmente le risque de symptômes de sevrage.
  - Ce schéma recommande de réduire lentement, par étapes d'une semaine. Les auteurs se rangent ainsi au principe « **stop slow as you go low** » susmentionné et les doses dégressives qu'ils proposent visent une baisse de 10% du taux d'occupation du transporteur de la sérotonine par palier. Pour la fluoxétine, le document multidisciplinaire ne prévoit pas de réduction de dose – en raison de sa très longue demi-vie – avant son arrêt complet [note de la rédaction du CBIP : le principe de précaution justifie d'envisager une réduction de moitié de la dose de fluoxétine avant son arrêt complet].

- Le schéma commence toujours à la dose habituelle utilisée dans la dépression. Chez les patients qui reçoivent, au début du processus d'arrêt progressif, une dose supérieure à la dose habituelle pour la dépression, il est recommandé de réduire progressivement jusqu'à la dose habituelle, sur une période d'au moins 4 semaines (voir plus haut).
- **Dans le contexte belge**, il sera nécessaire de recourir à des **préparations magistrales** pour les posologies très faibles. **Le pharmacien** sera idéalement consulté **au préalable** afin d'étudier les options les plus réalisables (et les plus économiques).

## 2. ATC

- Pour l'arrêt progressif d'un ATC, le document multidisciplinaire « *Afbouwen overige antidepressiva* »<sup>14</sup> recommande de **réduire la dose par paliers de 25 mg sur  $\geq$  2 semaines** : voir « **Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque** » de l'ATC concerné. Nous partons de la dose maximale telle que mentionnée dans le Répertoire, sauf si le nombre de comprimés qu'un patient devrait prendre pour atteindre cette dose quotidienne maximale n'est pas réaliste.
- En fonction des préférences du patient ou en présence de facteurs de risque (voir ci-dessus), il peut être souhaitable de ralentir le processus de sevrage, en introduisant une étape finale supplémentaire pour passer de 25 mg par jour à 10 mg par jour pendant 2 à 4 semaines : voir « **Schéma pour l'arrêt progressif en présence de facteurs de risque** » de l'ATC concerné. Si des symptômes de sevrage apparaissent lors des paliers de décroissance posologique de 25 mg, il est possible de prévoir des étapes intermédiaires avec des comprimés de 10 mg.<sup>14</sup>
- Lorsque le document multidisciplinaire préconise un intervalle de temps de « 2 à 4 semaines », le CBIP opte pour l'intervalle le plus prudent, et donc le plus long (c'est-à-dire, dans ce cas-ci, « pendant 4 semaines »).
- Si, après une réduction de dose, les symptômes de sevrage sont trop nombreux ou si l'arrêt progressif est perçu comme étant trop difficile, **il est toujours possible**, après concertation avec le patient, de ramener temporairement la dose à la dose précédente qui n'entraînait pas de symptômes. Il peut alors être décidé de ralentir le processus d'arrêt progressif (en termes de rythme et/ou de paliers), en utilisant éventuellement des préparations magistrales.

## 3. IMAO

- Pour l'arrêt progressif d'un IMAO, le document multidisciplinaire « *Afbouwen overige antidepressiva* » recommande d'adresser le patient à un psychiatre.
  - Pour l'arrêt progressif de la **phénelzine**, il est recommandé de réduire la dose par **paliers de 15 mg sur  $\geq$  2 semaines** (en utilisant éventuellement des unités de dosage plus réduites à la fin du schéma de sevrage). Si un arrêt plus rapide est nécessaire ou souhaitable, le patient doit être surveillé plus étroitement.
  - Aucun avis concret n'est donné pour le **moclobémide**.

## 4. Autres antidépresseurs

- Le document multidisciplinaire « *Afbouwen overige antidepressiva* » indique que pour les autres antidépresseurs (**agomélatine\***, **bupropione**, **miansérine**, **mirtazapine**, **trazodone**, **vortioxétine**), un arrêt progressif est souhaitable si telle est la préférence du patient ou en présence de facteurs de risque (voir ci-dessus). Voir ci-dessous pour des **schémas concrets d'arrêt progressif**.<sup>15</sup> Nous partons de la dose maximale telle que mentionnée dans le Répertoire. Lorsque le document multidisciplinaire préconise un intervalle de temps de « 2 à 4 semaines », le CBIP opte pour l'intervalle le plus prudent, et donc le plus long (c'est-à-dire, dans ce cas-ci, "pendant 4 semaines"). [\*Le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine est incertain : son efficacité n'a pas été prouvée de manière convaincante et elle peut exposer à des effets indésirables graves.]
- En l'absence de facteurs de risque et lorsqu'un arrêt rapide est préférable, un arrêt brutal de ces antidépresseurs peut éventuellement être tenté.<sup>14</sup> Mais pour la bupropione et la trazodone, le document multidisciplinaire recommande par prudence un arrêt progressif, même chez ces patients, par exemple par paliers hebdomadaires.

- Si, après une réduction de dose, les symptômes de sevrage sont trop nombreux ou si l'arrêt progressif est perçu comme étant trop difficile, **il est toujours possible**, après concertation avec le patient, de ramener temporairement la dose à la dose précédente qui n'entraînait pas de symptômes. Il peut alors être décidé de ralentir le processus d'arrêt progressif (en termes de rythme et/ou de paliers), en utilisant éventuellement des préparations magistrales.

## Schémas concrets d'arrêt

### ISRS et IRSN

#### Citalopram

#### 1. Schéma pour la décroissance d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 20	↓ à 20 mg sur ≥ 4 semaines	20 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
20	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

#### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
20	10 mg pendant 1 semaine	6 mg pendant 1 semaine	4 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	0,5 mg pendant 1 semaine	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour le citalopram à administration orale sont les comprimés de 20 mg, 30 mg et 40 mg. Tous les comprimés sont sécables.
- Le citalopram aux dosages de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg et 6 mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

#### Escitalopram

#### 1. Schéma pour la décroissance d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 10	↓ à 10 mg sur ≥ 4 semaines	10 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
10	5 mg pendant 4 semaines	Arrêt

#### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
------------------------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

10	5 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1,5 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	0,5 mg pendant 1 semaine	0,25 mg pendant 1 semaine	Arrêt
----	------------------------------	------------------------------	------------------------------	--------------------------------	------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	-------

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour l'escitalopram à administration orale sont les comprimés de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg. Tous les comprimés sont sécables, à l'exception des comprimés de 5 mg.
- L'escitalopram aux dosages de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 3mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

### Fluoxétine

La fluoxétine est une exception dans la classe des ISRS : le risque de symptômes de sevrage est moindre en raison de sa longue demi-vie, si bien que son arrêt progressif peut être plus rapide.

#### 1. Schéma pour la décroissance d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
> 20	20 mg pendant 2 à 4 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1
20	Arrêt

#### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
20	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la fluoxétine à administration orale sont les gélules de 20 mg.

### Fluvoxamine

#### 1. Schéma pour la décroissance d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 100	↓ à 100 mg sur ≥ 4 semaines	100 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
100	50 mg pendant 4 semaines	Arrêt

#### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8

100	50 mg pendant 1 semaine	30 mg pendant 1 semaine	20 mg pendant 1 semaine	15 mg pendant 1 semaine	10 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	2,5 mg pendant 1 semaine	Arrêt
-----	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	--------------------------------	-------

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la fluvoxamine à administration orale sont les comprimés de 100 mg. Les comprimés sont sécables.
- La fluvoxamine aux dosages de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 30mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

### Paroxétine

#### 1. Schéma pour la décroissance posologique d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 20	↓ à 20 mg sur ≥ 4 semaines	20 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
20	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

#### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
20	10 mg pendant 1 semaine	7 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	0,5 mg pendant 1 semaine	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la paroxétine à administration orale sont les comprimés de 20 mg, 30 mg et 40 mg. Tous les comprimés sont sécables.
- La paroxétine aux dosages de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg et 7mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

### Sertraline

#### 1. Schéma pour la décroissance posologique d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 50	↓ à 50 mg sur ≥ 4 semaines	50 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
50	25 mg pendant 4 semaines	Arrêt

#### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
50	25 mg pendant 1 semaine	15 mg pendant 1 semaine	10 mg pendant 1 semaine	7,5 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	2,5 mg pendant 1 semaine	1,25 mg pendant 1 semaine	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la sertraline à administration orale sont les comprimés de 50 mg et 100 mg. Tous les comprimés de 50 mg et certains comprimés de 100 mg sont sécables.
- La sertraline aux dosages de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg et 15mg n'est pas disponible dans le commerce et doit faire l'objet d'une préparation magistrale.

### Duloxétine

#### 1. Schéma pour la décroissance posologique d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 60	↓ à 60 mg sur ≥ 4 semaines	60 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
60	30 mg pendant 4 semaines	Arrêt

#### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
60	30 mg pendant 1 semaine	15 mg pendant 1 semaine	10 mg pendant 1 semaine	6 mg pendant 1 semaine	4 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la duloxétine à administration orale sont les gélules gastro-résistantes de 30 mg et 60 mg. Elles ne sont **pas** sécables.
- La duloxétine aux dosages de 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 10 mg et 15 mg n'est pas disponible dans le commerce. **Attention** : l'incorporation des spécialités dans une préparation magistrale pose problème, car elle induit une perte du caractère gastro-résistant.

### Venlafaxine

#### 1. Schéma pour la décroissance posologique d'une forte posologie à la posologie habituelle

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 75	↓ à 75 mg sur ≥ 4 semaines	75 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants »

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2

75	37,5 mg pendant 4 semaines	Arrêt
----	----------------------------	-------

### 3. Schéma pour l'arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8	Étape 9
75	37,5 mg pendant 1 semaine	20 mg pendant 1 semaine	12 mg pendant 1 semaine	7 mg pendant 1 semaine	5 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	Arrêt

#### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- Les dosages disponibles dans le commerce pour la venlafaxine à administration orale sont les gélules à libération prolongée de 37,5 mg, 75 mg, 150 mg et 225 mg. Elles ne sont **pas** sécables.
- La venlafaxine aux dosages de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg et 20 mg n'est pas disponible dans le commerce. **Attention** : l'incorporation des spécialités dans une préparation magistrale pose problème, car elle induit une perte de la libération prolongée. *Off-label*, il arrive parfois que les microgranules de venlafaxine soient extraites de la gélule, redistribués et remis en gélules. À ce sujet, le document multidisciplinaire indique : « Les gélules peuvent être ouvertes, à condition que les granules restent intacts. Le groupe de travail juge un arrêt progressif basé sur le comptage des granules risqué en raison de la probabilité d'erreurs de calcul. »

## ATC

### Amitriptyline

#### 1. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6
150	125 mg pendant $\geq$ 2 semaines	100 mg pendant $\geq$ 2 semaines	75 mg pendant $\geq$ 2 semaines	50 mg pendant $\geq$ 2 semaines	25 mg pendant $\geq$ 2 semaines	Arrêt

#### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en présence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7
150	125 mg pendant 4 semaines	100 mg pendant 4 semaines	75 mg pendant 4 semaines	50 mg pendant 4 semaines	25 mg pendant 4 semaines	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

#### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- L'amitriptyline par voie orale est disponible en comprimés de 10 mg et 25 mg. Les comprimés ne sont **pas** sécables.

### Clomipramine

#### 1. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7
100 mg compr. à libération normale	75 mg compr. à libération normale pendant $\geq$ 2 semaines	50 mg compr. à libération normale pendant $\geq$ 2 semaines	25 mg compr. à libération normale pendant $\geq$ 2 semaines	Arrêt			

<b>225 mg compr. à libération prolongée</b>	187,5 mg compr. à libération prolongée pendant $\geq$ 2 semaines	150 mg compr. à libération prolongée pendant $\geq$ 2 semaines	112,5 mg compr. à libération prolongée pendant $\geq$ 2 semaines	75 mg compr. à libération prolongée pendant $\geq$ 2 semaines	37,5 mg compr. à libération prolongée pendant $\geq$ 2 semaines	25 mg compr. <b>à libération normale</b> pendant $\geq$ 2 semaines	Arrêt
---	---	--	--	---	---	---	-------

## 2. Schéma pour l'arrêt progressif en présence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
<b>100 mg compr. à libération normale</b>	75 mg compr. à libération normale pendant 4 semaines	50 mg compr. à libération normale pendant 4 semaines	25 mg compr. à libération normale pendant 4 semaines	10 mg compr. à libération normale pendant 4 semaines	Arrêt			
<b>225 mg compr. à libération prolongée</b>	187,5 mg compr. à libération prolongée pendant 4 semaines	150 mg compr. à libération prolongée pendant 4 semaines	112,5 mg compr. à libération prolongée pendant 4 semaines	75 mg compr. à libération prolongée pendant 4 semaines	37,5 mg compr. à libération prolongée pendant 4 semaines	25 mg compr. à <b>libération normale</b> pendant 4 semaines	10 mg compr. à <b>libération normale</b> pendant 4 semaines	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La clomipramine par voie orale est disponible en comprimés de 10 mg et 25 mg (non sécables) et en comprimés de 75 mg à libération prolongée (sécables).

## Dosulépine

### 1. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8	Étape 9
<b>225</b>	200 mg pendant $\geq$ 2 semaines	175 mg pendant $\geq$ 2 semaines	150 mg pendant $\geq$ 2 semaines	125 mg pendant $\geq$ 2 semaines	100 mg pendant $\geq$ 2 semaines	75 mg pendant $\geq$ 2 semaines	50 mg pendant $\geq$ 2 semaines	25 mg pendant $\geq$ 2 semaines	Arrêt

### 2. Schéma pour l'arrêt progressif en présence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8	Étape 9	Étape 10
<b>225</b>	200 mg pendant 4 semaines	175 mg pendant 4 semaines	150 mg pendant 4 semaines	125 mg pendant 4 semaines	100 mg pendant 4 semaines	75 mg pendant 4 semaines	50 mg pendant 4 semaines	25 mg pendant 4 semaines	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La dosulépine par voie orale est disponible en gélules de 25 mg et en comprimés de 75 mg. Ces formes ne sont **pas** sécables.

## Nortriptyline

### 1. Schéma pour l'arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6



150	125 mg pendant ≥ 2 semaines	100 mg pendant ≥ 2 semaines	75 mg pendant ≥ 2 semaines	50 mg pendant ≥ 2 semaines	25 mg pendant ≥ 2 semaines	Arrêt
-----	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	-------

## 2. Schéma pour l'arrêt progressif en présence de facteurs de risque

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7
150	125 mg pendant 4 semaines	100 mg pendant 4 semaines	75 mg pendant 4 semaines	50 mg pendant 4 semaines	25 mg pendant 4 semaines	10 mg pendant 4 semaines	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La nortriptyline par voie orale est disponible en comprimés de 25 mg. Les comprimés ne sont pas sécables.

## Antidépresseurs divers

### Agomélatine

#### Schéma pour l'arrêt progressif

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
50	25 mg pendant 4 semaines	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- L'agomélatine par voie orale est disponible en comprimés de 25 mg.

### Bupropione

#### Schéma pour l'arrêt progressif

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2
300	150 mg pendant 4 semaines	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La bupropione par voie orale est disponible en comprimés de 150 mg et de 300 mg à libération modifiée (non sécables).

### Miansérine

#### Schéma pour l'arrêt progressif

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
90	60 mg pendant 4 semaines	30 mg pendant 4 semaines	Arrêt

### Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La miansérine par voie orale est disponible en comprimés de 10 mg (non sécables).

### Mirtazapine

#### Schéma pour l'arrêt progressif

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
45	30 mg pendant 4 semaines	15 mg pendant 4 semaines	Arrêt

## Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La mirtazapine par voie orale est disponible en comprimés sécables de 15 mg, 30 mg et 45 mg.

## Trazodone

### Schéma pour l'arrêt progressif

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
400	350 mg pendant 4 semaines	300 mg pendant 4 semaines	250 mg pendant 4 semaines	200 mg pendant 4 semaines	150 mg pendant 4 semaines	100 mg pendant 4 semaines	50 mg pendant 4 semaines	Arrêt

## Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La trazodone par voie orale est disponible en comprimés sécables de 100 mg.

## Vortioxétine

### Schéma pour l'arrêt progressif

Posologie initiale (mg/jour)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4
20	15 mg pendant 4 semaines	10 mg pendant 4 semaines	5 mg par jour pendant 4 semaines	Arrêt

## Dosages disponibles dans le commerce pour administration orale

- La vortioxétine par voie orale est disponible en comprimés 5 mg, 10 mg et 20 mg.

## Sources spécifiques

- Horowitz M et Wilcock M. Newer generation antidepressants and withdrawal effects: reconsidering the role of antidepressants and helping patients to stop. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2022;60:7-12. DOI: 10.1136/dtb.2020.000080
- Davies J et Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2019;97:111-21. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
- NICE. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (publié en octobre 2009, mis à jour en septembre 2019 concernant l'arrêt des antidépresseurs (voir aussi *BMJ* 2019;367:l6103 doi: 10.1136/bmj.l6103))
- Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AIM, Robertson L, Christiaens T. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD013495. DOI: 10.1002/14651858.CD013495.pub2.
- Multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's'. Samengesteld door Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). September 2018. Avec aussi "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Voir site Web de la KNMP [et site Web du NHG](https://www.knmp.nl) Voir aussi Ruhe HG, Horikx A et al. Het afbouwen van SSRI's en SNRI's. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2020;164:D4004. Informations pour les patients et leurs proches: voir <https://depressievereniging.nl/depressie/depressie-en-medicatieafbouw/> (uniquement en néerlandais)
- Wilson E et Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5:357-368. DOI: 10.1177/2045125315612334
- Tom Declercq, Hilde Habraken, Hans van den Aemele, Jan Callens, Jan De Lepeleire, Hanne Cloetens. *Depressie bij volwassenen*. Februari 2017. Richtlijn van Domus Medica. Via <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen>. La recommandation est soutenue par la SSMG et disponible aussi en français (La dépression chez l'adulte) via <http://www.ssmg.be/publications/recommandations-de-bonne-pratique>
- Prescrire. Arrêt d'un antidépresseur. *La Revue Prescrire* 2021;41:288-90
- Maund E, Stuart B, Moore M et al. Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review *Ann Fam Med* 2019;17:52-60. <https://doi.org/10.1370/afm.2336>

- 10.** Horowitz AB, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019;6:538-46. DOI: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30032-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30032-X/fulltext)
- 11.** Groot PC et van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis* 2018;10:142-145. DOI: 10.1080/17522439.2018.1469163
- 12.** Haddad PM et Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment* 2018;13:447-57. DOI: doi: 10.1192/apt.bp.105.001966
- 13.** Warner CH, Bobo W et al. Antidepressant Discontinuation Syndrome *American Family Physician* 2006;74:449-456
- 14.** Document multidisciplinaire "Afbouwen overige antidepressiva" (autres que les ISRS et les IRSN). Rédigé par la Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie (KNMP), le MIND Landelijk Platform Psychische Gezondheid, le Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), la Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP). Mai 2023. Inclus: "Praktische toelichting op het multidisciplinair document". Voir site Web de la KNMP et site Web du NHG. Informations pour les patients et leurs proches: voir <https://depressievereniging.nl/depressie/depressie-en-medicatieafbouw/> (uniquement en néerlandais)
- 15.** Gastaldon C, Schoretsanitis G et al. Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. *Drug Safety* 2022;45:1539-15 (<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-022-01246-4>)

## Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans

Un **deuxième vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)** est disponible en Belgique depuis le 10 janvier 2024 : **Abrysvo®** (chapitre 12.1.1.17.). Abrysvo® a été autorisé au niveau européen en juin 2023, à l'issue d'une procédure d'évaluation accélérée (News EMA, 21/7/2023 et EPAR Abrysvo®). Un premier vaccin contre le VRS, Arexvy®, avait déjà été commercialisé en août 2023 [voir Nouveautés Médicaments dans le Folia d'août 2023].

### Indications Abrysvo®

- Tout comme Arexvy®, Abrysvo® a pour indication **l'immunisation active des adultes de 60 ans et plus** pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS. **Dans cet article, nous examinons les données d'efficacité et de sécurité d'Abrysvo® chez les adultes de 60 ans et plus.**
- Abrysvo® est également indiqué pour **la protection passive du nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois** contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS, **par la vaccination de la mère pendant la grossesse (entre la 24<sup>e</sup> semaine et la 36<sup>e</sup> semaine de la grossesse)**. Arexvy® n'a pas cette indication. Le profil d'efficacité et d'innocuité d'Abrysvo® administré en protection du nourrisson est discuté dans un autre article : voir « Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle » [Folia janvier 2024].

Le **schéma vaccinal** pour Abrysvo® comporte 1 injection intramusculaire (intradeltôidienne). La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Le **coût** d'Abrysvo® est de **185,10 € pour 1 injection**. Les vaccins contre le VRS **ne sont pas remboursés** (situation au 10/01/2024).

### L'étude Renoir : étude randomisée ayant évalué Abrysvo® chez des adultes de 60 ans et plus

L'autorisation d'Abrysvo® pour les adultes  $\geq 60$  ans s'appuie principalement sur une étude randomisée, contrôlée contre placebo chez  $\pm 34\ 000$  adultes dans 7 pays (étude Renoir, NEJM avril 2023<sup>1,2</sup>). L'analyse portait sur 1 saison de VRS. L'étude a été poursuivie pour évaluer la protection conférée par 1 dose de vaccin au cours d'une 2<sup>e</sup> saison de VRS, mais ces résultats n'ont pas encore été publiés (situation au 10/1/2024). Bref aperçu de cette étude :

- **Personnes incluses** : 34 284 personnes âgées de 60 ans et plus (moyenne de 68,3 ans ; environ 5,5 %  $\geq 80$  ans). 51,5% 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).
- **Étaient notamment exclus** les personnes immunodéprimées et les personnes souffrant de conditions médicales graves ou non stables.
- **Schéma vaccinal** : 1 injection intramusculaire.

### Efficacité

L'efficacité a été mesurée à partir du 14<sup>e</sup> jour après l'injection, avec un suivi médian de 7 mois.

- **Critères d'évaluation primaires** :
  - **Premier épisode de maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS et confirmée par PCR, avec au moins 2 signes ou symptômes** (voir « Plus d'infos ») : 11 cas dans le groupe vacciné contre le VRS (n=13 273) contre 33 cas dans le groupe placebo (n=13 122). Ce qui équivaut à un taux de protection de **66,7%** [IC à 96,66% de 28,8 à 85,8]. Le *Geneesmiddelenbulletin* a calculé un **Number Needed to Vaccinate (NNV)** (voir « Plus d'infos ») de **598** sur 7 mois.
  - **Premier épisode de maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS et confirmée par PCR, avec au moins 3 signes ou symptômes** (évoquant un tableau clinique plus sévère, voir « Plus d'infos ») : 2 cas contre 14 cas. Ce qui équivaut à un taux de protection de **85,7%** [IC à 96,66% de 32,0 à 98,7]. Le *Geneesmiddelenbulletin* a calculé une **NNV de 1 086** sur 7 mois.
- **Critère d'évaluation secondaire : premier épisode d'infection aiguë des voies respiratoires due au VRS et confirmée par PCR** :
- On a observé une protection contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS et

confirmée par PCR dans les sous-groupes prédéfinis (en fonction de l'âge, du sous-type de VRS, de la présence de facteurs de risque), mais les intervalles de confiance étaient parfois très larges et n'atteignaient pas toujours le seuil de signification statistique. Ceci pourrait s'expliquer par le faible nombre de cas dans les groupes. L'étude ne permet pas non plus de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès.

## Innocuité

Les résultats sont basés sur l'analyse d'un sous-groupe de 7 169 patients.

- **Réactions locales (vaccin versus placebo)** : la douleur au point d'injection était la réaction la plus fréquemment observée : 11% (contre 6%). Autres réactions : érythème (3% contre 1%) et gonflement (2% contre < 1%).
- **Réactions systémiques (vaccin versus placebo)** : la fatigue était la plus fréquente : 16% (contre 14%). Autres réactions : céphalées (13% contre 12%), douleurs musculaires (10% contre 8%), douleurs articulaires (8% contre 7%), diarrhée (6% contre 5%), nausées (3% contre 4%), fièvre (1% contre 1%).
- Ces réactions locales et systémiques étaient généralement légères à modérées, apparaissaient dans les 2 à 4 jours et disparaissaient après 1 à 2 jours.
- Dans le groupe vacciné, il y a eu **3 événements indésirables graves** pour lesquels les chercheurs ont établi un lien de causalité avec le vaccin : 1 cas de réaction allergique retardée (7 heures après la vaccination), 1 cas de syndrome de Guillain-Barré et 1 cas de syndrome de Miller-Fisher (variante rare du syndrome de Guillain-Barré).

## Quelques commentaires du CBIP concernant la vaccination des personnes âgées contre le VRS

- **Arexvy® et Abrysvo® ont tous deux démontré une efficacité statistiquement significative dans la prévention des maladies liées au VRS chez les personnes âgées de plus de 60 ans.** Dans les études, les *Numbers Needed to Vaccinate* pour les critères d'évaluation primaires varient de 378 à 589, allant jusqu'à 1 086. Comme les études ont été menées pendant la pandémie de COVID, période de faible circulation du virus VRS, les taux d'incidence constatés sont plus faibles que d'habitude et les *Numbers Needed to Vaccinate* sont élevés. On ne sait pas encore quelle est la protection conférée par le vaccin en situation d'incidence habituelle des infections à VRS.
- **Les deux vaccins contre le VRS n'ont pas fait l'objet d'une comparaison directe.** Il est difficile de les comparer de manière indirecte, les critères d'évaluation ayant été définis différemment dans les études de phase III. Il n'est donc pas possible de se prononcer sur d'éventuelles différences d'efficacité ou d'innocuité. Arexvy® contient un adjuvant, ce qui pourrait expliquer pourquoi les réactions locales et systémiques peu après la vaccination ont été plus fréquentes avec Arexvy® qu'avec Abrysvo®.
- **Comme abordé en détail dans le Folia d'octobre 2023, le Conseil Supérieur de la Santé (Avis 9725, septembre 2023) conclut que la vaccination contre le VRS peut être proposée sur une base individuelle aux patients âgés de plus de 60 ans présentant au moins 1 facteur de risque de maladie grave due au VRS** (notamment maladie pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque chronique, immunodéficience). Les mois de septembre et d'octobre sont les mois privilégiés pour la vaccination, selon le CSS. Une étude de cohorte prospective menée dans plusieurs pays européens (dont la Belgique) montre que chez les personnes âgées de plus de 60 ans en bonne santé et autonomes, les infections par le VRS ont généralement une évolution favorable<sup>4</sup>.
- **Comme abordé en détail dans le Folia d'octobre 2023, d'importantes questions** concernant la vaccination contre le VRS chez les personnes âgées restent actuellement sans réponse :
  - La **protection des personnes les plus à risque de développer une maladie grave due au VRS** (personnes âgées fragiles, immunodéprimées ou vivant dans une maison de soins) est peu ou pas documentée.
  - Les données disponibles **ne permettent pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès.**
  - Un **suivi supplémentaire** est nécessaire (et en cours) pour déterminer la durée de la protection et la nécessité d'une vaccination de rappel.
  - Le **profil d'innocuité** doit également être mieux cerné.

- Les vaccins contre le VRS peuvent être administrés de manière concomitante avec le vaccin de la grippe saisonnière. L'administration concomitante avec des vaccins autres que le vaccin de la grippe, notamment les vaccins contre la COVID-9 et les infections à pneumocoques, n'a pas été étudiée.

### Noms des spécialités concernées

- Vaccins contre le VRS : Abrysvo®, Arexvy® (voir Répertoire)

### Sources générales

- European Public Assessment Report (EPAR) Abrysvo®: site web de l'EMA
- Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

### Specifieke bronnen

- 1 Walsh EE, Marc GP, Zareba AM et al. (Renoir Clinical Trial Group). Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2023; 388:1465-1477 (DOI: 10.1056/NEJMoa2213836)
- 2 Karron RA. Editorial. RSV illness in het young and the old – The beginning of the end? N Engl J Med 2023; 388:1522-1524 (DOI: 10.1056/NEJMe2302646)
- 3 Hashim A et al. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review. Vaccine 2015;33:753-8 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14016867>)
- 4 Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. European Respiratory Journal 2021;57:2002688 (DOI: 10.1183/13993003.02688-2020)

## Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle

Avec la commercialisation d'Abrysvo®, il existe en Belgique un premier vaccin contre le VRS destiné à la **protection passive du nourrisson par la vaccination de la mère pendant la grossesse (entre la 24<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine)**.

La vaccination maternelle entraîne une diminution du nombre d'**infections symptomatiques par le VRS chez le nourrisson dans les 180 premiers jours de vie**, avec un taux de protection de 51 % (toutes les infections) à 69 % (infections sévères) et un *Number Needed to Vaccinate* (NNV) de 58 et 81, respectivement.

D'importantes questions restent sans réponse (notamment concernant la vaccination en cas de grossesse à haut risque et concernant l'effet en termes de décès), et le profil d'innocuité reste mal documenté.

Le vaccin coûte cher et n'est pas remboursé (situation au 10/01/2024).

Un **deuxième vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)** est disponible en Belgique depuis le 10 janvier 2024 : **Abrysvo®** (chapitre 12.1.1.17.).

**Abrysvo®** est le **premier vaccin contre le VRS destiné à la protection passive du nourrisson au cours des 6 premiers mois de vie, par la vaccination de la mère pendant la grossesse**. L'objectif de la vaccination est d'induire chez la mère des anticorps dirigés contre la glycoprotéine F du VRS, qui sont ensuite transférés vers la circulation fœtale par passage placentaire. Dans cet article, nous examinons les données d'efficacité du vaccin en prévention du VRS chez le nourrisson, ainsi que les données de sécurité.

Le **schéma de vaccination** pour Abrysvo® comporte 1 injection intramusculaire (intradeltaïdienne) entre la 24<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Le **coût** d'Abrysvo® est de 185,10 € pour 1 injection (non remboursé, situation au 10/01/2024).

Abrysvo® peut aussi être utilisé pour la vaccination contre le VRS des adultes de 60 ans et plus, voir l'article Folia Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans [Folia janvier 2024].

### L'étude Matisse : étude randomisée sur la vaccination de femmes enceintes en vue de protéger leur enfant

L'autorisation d'Abrysvo® pour la protection passive du nourrisson s'appuie principalement sur une étude randomisée, contrôlée par placebo, chez des femmes enceintes dans 18 pays (étude Matisse). La publication dans le NEJM (avril 2023<sup>1,2</sup>) concerne une analyse intermédiaire prédéfinie incluant 7 358 femmes enceintes. L'étude s'est déroulée sur quatre saisons de VRS (deux dans l'hémisphère nord et deux dans l'hémisphère sud). Bref aperçu de l'étude :

- **Femmes incluses** : 3 682 femmes ont reçu le vaccin contre le VRS, 3 676 femmes ont reçu un placebo. Âge médian : 29 ans au moment de la vaccination.
- **Ont été exclues** : les femmes immunodéprimées ; les femmes présentant des antécédents ou des facteurs de risque de complications pendant la grossesse.
- **Schéma de vaccination** : 1 injection intramusculaire entre les semaines 24 et 36 de la grossesse. L'âge gestationnel médian au moment de la vaccination était de 31 semaines.

### Efficacité : protection du nourrisson contre le VRS

Nous ne rapportons ici que les résultats « dans les 180 jours après la naissance » pour les critères d'évaluation primaires et pour le critère d'évaluation secondaire « hospitalisations ». D'autres résultats (tels que les résultats « dans les 90 jours après la naissance ») peuvent être trouvés dans la publication de l'étude, et dans le rapport du KCE *Evaluation of Abrysvo® maternal vaccine against RSV infection in adults* (19/12/2023). Nous reprenons ici les chiffres absolus et les *Numbers Needed to Vaccinate* (NNV, voir « Plus d'infos ») mentionnés dans le rapport du KCE.

- **Critères d'évaluation primaires**
  - Prévention des **infections symptomatiques à VRS** (voir « Plus d'infos ») confirmées par PCR et constatées par un professionnel de santé **dans les 180 jours après la naissance** : 57/3 495 enfants (1,6%) dans le groupe vacciné et 117/3 480 enfants (3,4%) dans le groupe placebo. Ce qui équivaut à un **taux de protection de 51%** [IC à 97,6% de 29 à 67]. La différence absolue du risque est de 1,7% et le **Number Needed to Vaccinate (NNV) de 58 (IC à 95% de 41 à 100)**.
  - Prévention des **infections symptomatiques sévères à VRS** (voir « Plus d'infos »), confirmées par PCR et constatées par un professionnel de santé **dans les 180 jours après la naissance** : 19/3 495 enfants (0,5%) dans le groupe vacciné contre 62/3 480 enfants (1,8%) dans le groupe placebo. Ce qui équivaut à un **taux de protection de 69%** [IC à 97,6% de 44 à 84]. La différence absolue du risque est de 1,2% et le **NNV de 81 (IC à 95% de 57 à 136)**.
- **Critère d'évaluation secondaire** : prévention des **hospitalisations liées au VRS dans les 180 jours suivant la naissance** : 19/3 495 enfants (0,5 %) dans le groupe vacciné contre 44/3 480 enfants (1,3 %) dans le groupe placebo. Ce qui équivaut à un **taux de protection de 57%** [IC à 99,17% de 10 à 81]. La différence absolue du risque est de 0,7% et le **NNV de 138 (IC à 95% de 85 à 361)**. (note : pas tous les enfants hospitalisés avaient une infection à VRS répondant au critère « sévère »).
- La vaccination n'a pas eu d'effet sur l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures toutes causes confondues.

## Innocuité

- **Réactions locales** (vaccin versus placebo) dans les 7 jours suivant l'injection : la **douleur au point d'injection** était la réaction la plus fréquemment observée : 41% (contre 10%). Autres réactions : érythème (7% contre < 1%) et gonflement (6% contre < 1%).
- **Réactions systémiques** (vaccin versus placebo) dans les 7 jours suivant l'injection : les **douleurs musculaires** (27% contre 17%) et les **céphalées** (31% contre 28%) ont été plus fréquentes dans le groupe vacciné. La fréquence de la fatigue (46% contre 44%), des nausées (20% contre 19%) et de la diarrhée (11% contre 12%) était similaire.
- Ces réactions locales et systémiques étaient généralement légères à modérées et duraient moins de deux jours chez la moitié des femmes.
- Parmi les « événements indésirables d'intérêt particulier », l'accouchement prématuré (défini comme un âge gestationnel < 37 semaines) et le faible poids de naissance avaient une incidence numériquement légèrement plus élevée, mais pas de manière statistiquement significative, dans le groupe vacciné, par rapport au groupe placebo : respectivement 5,7 % contre 4,7 % et 5,1 % contre 4,3 %. L'incidence de la pré-éclampsie jusqu'à 6 mois après la vaccination était de 1,8% (groupe vacciné) et de 1,4% (groupe placebo).
- Dans le groupe vacciné, il y a eu **4 événements indésirables graves** pour lesquels les chercheurs ont établi un lien de causalité avec le vaccin : 1 cas de douleur au bras suivie d'une douleur aux membres inférieurs ; 1 cas de travail prématuré ; 1 cas de lupus érythémateux systémique ; 1 cas d'éclampsie.

## Que dit le Conseil Supérieur de la Santé ?

- Pour la **saison de circulation du VRS 2023-2024**, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) « soutient l'administration au niveau individuel du vaccin maternel à toutes les femmes dont l'accouchement est prévu avant la fin du mois de mars 2024 » : voir Avis 9760 (21/12/2023)<sup>4</sup>

## Quelques commentaires du CBIP sur la protection du nourrisson contre le VRS par la vaccination maternelle

- La **vaccination maternelle entraîne une diminution du nombre d'infections symptomatiques par le VRS chez les nourrissons au cours des 180 premiers jours de vie**, avec un taux de protection de 51% (toutes les infections) à 69% (infections sévères) et un *Number Needed to Vaccinate* (NNV) de 58 et 81, respectivement. Comme les études ont été menées pendant la pandémie de COVID, période de faible circulation du VRS, les taux d'incidence constatés sont plus faibles que d'habitude et les *Number Needed to Vaccinate* sont élevés. On ne sait pas encore quelle est la protection conférée par le vaccin en situation d'indidence habituelle des infections à VRS.



- **Certains aspects restent à élucider et plusieurs questions restent sans réponse.**
  - L'étude **ne permet pas de se prononcer** sur l'effet de la vaccination en termes de **décès ou d'admissions en soins intensifs dus au VRS** chez les nourrissons.
  - Le profil d'efficacité et d'innocuité de la vaccination contre le VRS n'est pas documenté chez les **femmes immunodéprimées et en cas de grossesse à haut risque (par exemple à haut risque d'accouchement prématuré).**
  - **Davantage de données doivent être recueillies sur la sécurité** de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes. Même si elle n'était pas statistiquement significative, la différence en termes de fréquence des naissances prématurées par exemple n'était pas en faveur du vaccin contre le VRS, et cela reste une préoccupation<sup>5,6</sup>. L'étude de phase III qui évaluait un autre vaccin contre le VRS (de la firme GSK) chez des femmes enceintes a été interrompue prématurément en 2022 en raison de l'incidence accrue de la mortalité néonatale et de la naissance prématurée dans le groupe vacciné contre le VRS<sup>6</sup>.
- **Co-administration avec d'autres vaccins :**
  - Le RCP d'Abrysvo® recommande un **intervalle d'au moins 2 semaines** entre l'**administration du vaccin contre le VRS et l'administration du vaccin contre la coqueluche**. La vaccination contre la coqueluche se fait avec le vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche, et est recommandée entre la 24<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine de grossesse. Chez des femmes non enceintes en bonne santé, les réponses immunitaires aux composants de la coqueluche étaient plus faibles lors de la co-administration que lors de l'administration séparée. La signification clinique de ce résultat n'est pas claire. Compte tenu de l'intervalle d'au moins 2 semaines, le **Conseil Supérieur de la Santé** recommande la **vaccination contre le VRS** entre les **semaines 28 et 36 de la grossesse**.
  - Des données doivent encore être recueillies sur la co-administration avec le **vaccin antigrippal** et le **vaccin contre la COVID-19**. Selon le RCP et le Conseil Supérieur de la Santé, le vaccin contre le VRS peut être administré en même temps que le vaccin contre la grippe.
- **La bronchiolite due au VRS** est l'infection des voies respiratoires inférieures la plus courante chez les jeunes enfants dans le monde, nécessitant une hospitalisation (et souvent des soins intensifs) chez environ 2% des enfants infectés. Jusqu'à plus de 95% des cas mortels d'infections par le VRS surviennent dans les **pays à revenu faible ou intermédiaire**.<sup>7</sup> Une étude de cohorte<sup>8</sup> dans **5 pays européens à revenu élevé** (dont les Pays-Bas), rapportant des chiffres pour la période 2017-2020 (avant la pandémie de COVID), montre que les nouveaux-nés atteints d'une infection par le VRS n'en meurent que très rarement. Chez les nourrissons nés à terme en bonne santé, l'incidence des hospitalisations dues au VRS au cours de la 1<sup>e</sup> année de vie était de 1,8% (dont 60% chez des enfants de moins de 3 mois) : soit 1 sur 56 nourrissons à terme en bonne santé par an.
- Outre la vaccination maternelle contre le VRS pendant la grossesse, une autre stratégie sera bientôt disponible pour la prévention du VRS chez le nourrisson : le **nirsévimab**. Il s'agit d'un anticorps à longue durée d'action dirigé contre le VRS, qui ne doit être administré au nourrisson qu'une seule fois au cours d'une saison de VRS (contrairement au palivizumab, qui doit être administré jusqu'à 5 fois au cours d'une saison de VRS).

### Noms des spécialités concernées :

- Vaccins contre le VRS : Abrysvo®, Arexvy® (voir Répertoire)

### Sources générales

- European Public Assessment Report (EPAR) Abrysvo®: site Web de l'EMA
- KCE. Abrysvo® (19/12/2023): Evaluation of Abrysvo® maternal vaccine against RSV infection in infants. site Web du KCE ou PDF
- Vaccin RSVPreF (Abrysvo®) chez les femmes enceintes en prévention des infections par le VRS chez leur enfant après la naissance. Moins d'infections sévères et d'hospitalisations, mais plus de prématurités et de nombreuses inconnus. La Revue Prescrire 2023 ;43 :885-890
- Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

### Specifieke bronnen

- 1 Kampmann B, Madhi SA, Munjal I et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023; 388:1451-1464 (DOI: 10.1056/NEJMoa2216480)
- 2 Karron RA. Editorial. RSV illness in het young and the old – The beginning of the end? *N Engl J Med* 2023; 388:1522-1524 (DOI: 10.1056/NEJMe2302646)
- 3 Hashim A et al. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review. *Vaccine* 2015;33:753-8 (DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.12.033)
- 4 Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Avis 9760 - Prévention du VRS chez les enfants 21/12/2023
- 5 Boytchev H. News. FDA advisers back Pfizer's maternal RSV vaccine after voicing safety concerns. *BMJ* 2023;381:p1187 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1187>)
- 6 Boytchev H. News analysis. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. *BMJ* 2023;381:p1021 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1021>)
- 7 Robinson E en Smyth RL. Editorial. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ* 2023;381:p1023 (DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1023>). Met verwijzing naar Li Y et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:2047-64 (doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0)
- 8 Wildenbeest JG et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy termborn infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med* 2023;11:341-53 ([https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00414-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00414-3/fulltext))

## Campagne d'information 2024 sur les risques nucléaires et distribution des comprimés d'iode

Dans le cadre de la campagne d'information et de sensibilisation sur le risque nucléaire, les autorités sollicitent la collaboration des pharmacien(ne)s pour fournir aux patients des informations correctes concernant l'utilisation et la conservation des comprimés d'iode, et pour échanger les comprimés datant de 2010.

Le Folia d'avril 2022 et d'avril 2018 donnent également des informations sur les comprimés d'iode et les campagnes précédemment menées.

Cette campagne de sensibilisation concerne toute la Belgique, bien qu'une distinction doit être faite entre les zones qui se situent à 20/10 km des installations nucléaires (dites « zones de planification d'urgence ») et les zones qui se situent hors de ce périmètre.

Dans les zones de planification d'urgence, les pharmacien(ne)s doivent demander de manière proactive aux citoyens s'ils ont déjà des comprimés d'iode et, si ce n'est pas le cas, les distribuer à **chaque citoyen ou collectivité**.

Les **zones de planification d'urgence d'une installation nucléaire** sont les zones de 20 km autour des sites de Doel, Tihange, Mol/Dessel, Borssele et Chooz et de 10 km autour du site de Fleurus.

En parallèle de cette campagne, une campagne de distribution active de comprimés d'iode sera menée par les pharmacies et du matériel de communication sera mis à disposition.

### Comprimés d'iode

Sur la boîte des comprimés d'iode ne figure que la date de production, sans date de péremption. Les comprimés d'iode ont une durée de validité d'au moins 10 ans. Le gouvernement contrôle l'efficacité des comprimés. La durée de conservation est testée chaque année.

Les comprimés datant de 2010 ont une durée de vie d'au moins jusqu'au 18 avril 2024.

Lors de la campagne de 2024, il est donc prévu que les boîtes de comprimés d'iode datant de 2010 soient échangées et reprises. Les pharmacies qui disposent de comprimés d'iode avec une date de production de 2017, ne doivent ni échanger ni reprendre ces boîtes.

### Rôle des pharmacies

- Récupérer les **anciens comprimés d'iode** (date de production 2010 ou antérieure) et les éliminer via le système de collecte habituel (bacs jaunes) ;
- **Délivrer les comprimés d'iode datant de 2017** :
  - *Dans les zones de planification d'urgence* : à **chaque citoyen et collectivité** ;
  - *Hors des zones de planification d'urgence* : aux **groupes cibles vulnérables** (enfants de moins de 18 ans, femmes enceintes et allaitantes) et à **certaines collectivités** (qui accueillent des groupes cibles vulnérables comme les crèches, écoles...) [voir Folia avril 2022]. Les comprimés d'iode peuvent néanmoins être distribués aux citoyens qui le demandent.
- Fournir aux citoyens les informations nécessaires sur le bon usage des comprimés d'iode (*voir ci-dessous*);
- Enregistrer la délivrance au nom du patient, à raison d'une boîte pour une famille de 4 personnes (CNK: 3641222).
- Tenir à jour le stock de comprimés d'iode pour assurer une distribution rapide et réactive en cas d'accident nucléaire. Chaque pharmacie doit disposer d'un stock d'au moins 240 boîtes (100 g d'iode de potassium).

### Bon usage des comprimés d'iode

#### Conseils d'utilisation

- Les comprimés d'iode doivent être administrés **uniquement sur recommandation expresse des autorités**. L'ingestion d'iode stable n'est efficace que dans un laps de temps bien précis indiqué par les experts.
- La dose d'iode à prendre varie en fonction de l'âge.
- Les comprimés peuvent être dissous dans une petite quantité d'eau pour ensuite diluer la solution dans une plus grande quantité d'eau ou de jus de fruit.
- Les boîtes de comprimés d'iode doivent être conservées dans leur emballage et à l'abri de l'humidité et de la lumière.
- Le patient peut également se référer à la notice et au site Internet [risquenucléaire.be/fr](http://risquenucléaire.be/fr).

### Population cible

Les groupes cibles pour l'administration d'iodure de potassium en cas d'accident nucléaire sont les personnes qui présentent le risque le plus élevé de développer un cancer de la thyroïde après une exposition à l'iode radioactif. Il s'agit des **enfants (<18 ans)**, des **femmes enceintes et des femmes allaitantes** et, **dans une moindre mesure des adultes entre 18 et 40 ans**

Au-delà de 40 ans, le risque de développer un cancer thyroïdien à la suite d'une exposition à l'iode radioactif est très faible, alors que ce groupe d'âge présente une probabilité accrue de pathologies thyroïdiennes méconnues, qui constituent une contre-indication à la prophylaxie. Pour cette raison, la prophylaxie n'est généralement pas indiquée dans cette catégorie d'âge.

### Sources

- AFMPS, Communication : campagne de distribution des comprimés d'iode, consulté le 02/01/2024.
- OPHACO, Campagne 2023-2024 sensibilisation risques nucléaires, circulaire grande série n°67, 02/01/2024.
- Risque nucléaire, consulté le 02/01/2024
- Agence fédérale de contrôle nucléaire, Comprimés d'iode, consulté le 02/01/2024.
- APB News, Campagne sur les risques nucléaires: réponses à quelques questions, 03/01/2024, consulté le 10/01/2024.

## Le Répertoire "édition 2024": première série de chapitres mis à jour

La révision annuelle du Répertoire se fait progressivement, par étapes successives réparties sur l'année. Une première série de chapitres vient d'être mise à jour et publiée en ligne: **Système cardio-vasculaire, Système gastro-intestinal, Système urogénital, Immunité, Minéraux et vitamines, Dermatologie, Agents de diagnostic**. Les autres chapitres suivront dans les mois à venir (en mars et juin 2024).

Dans ces chapitres, la rubrique "*Positionnement*" et d'autres rubriques ont été mises à jour. Comme chaque année, cette mise à jour a été réalisée avec l'aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation du Répertoire).

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

- **La rubrique « Grossesse et allaitement »**
  - L'année dernière, nous avons remanié la rubrique Grossesse dans les chapitres *Système gastro-intestinal* et *Dermatologie* (ainsi que dans les chapitres *Système respiratoire* et *Oto-rhino-laryngologie*). Cette rubrique a désormais également été adaptée dans les chapitres *Système cardio-vasculaire*, *Système urogénital*, *Immunité (partie vaccins)*, *Minéraux et vitamines* et *Agents de diagnostic*. Dans les années à venir, cette rubrique sera également adaptée dans les autres chapitres, sur le même modèle.
  - La méthodologie et les sources utilisées pour ce travail de mise à jour sont les mêmes que celles que nous avons coutume d'utiliser pour cette rubrique (voir Intro.2.1.5.).
  - Jusqu'à présent, cette rubrique était seulement mentionnée pour les médicaments qui avaient été clairement associés à un effet néfaste chez l'humain. Désormais, tous les médicaments auront une rubrique « Grossesse ». En l'absence d'indices clairs d'effets néfastes chez l'humain, nous distinguons les médicaments dont l'utilisation pendant la grossesse est considérée comme sûre et les médicaments dont la sécurité d'emploi pendant la grossesse ne peut être évaluée (en raison du manque de données).
- **Système cardio-vasculaire**
  - La rubrique "*Grossesse et allaitement*" a été systématiquement ajoutée lorsque cela était pertinent (voir ci-dessus).
  - 1.1. Hypertension
    - Nous avons supprimé le message selon lequel les antihypertenseurs pourraient être plus efficaces s'ils sont pris au coucher. Suite à la publication de l'étude TIME, on ne dispose pas de preuves suffisantes que le moment de prise (le matin ou au coucher) influence leur efficacité.
  - 1.12. Hypolipémiants
    - Nous mentionnons les premiers résultats d'étude évaluant l'acide bempédoïque sur des critères d'évaluation cardiovasculaires forts. La place de l'acide bempédoïque par rapport à d'autres hypolipémiants reste toutefois à élucider.
- **Système gastro-intestinal**
  - 3.1. Pathologie gastrique et duodénale
    - Des études observationnelles ont montré une diminution des saignements digestifs en cas de prise d'IPP chez des patients à risque élevé d'hémorragies digestives traités par anticoagulants oraux.
- **Système urogénital**
  - La rubrique "*Grossesse et allaitement*" a été systématiquement ajoutée lorsque cela était pertinent (voir ci-dessus).
  - 7.3. Troubles de l'érection
    - Dans la rubrique "*Positionnement*", nous précisons les médicaments qui sont susceptibles de provoquer des dysfonctions érectiles.
- **Immunité**
  - Dans le sous-chapitre 12.1. Vaccins, la rubrique "*Grossesse et allaitement*" a été systématiquement ajoutée lorsque cela était pertinent (voir ci-dessus).
  - 12.1.1. Vaccins antiviraux

- Par souci de clarté, le vaccin contre la varicelle et le vaccin contre le zona sont désormais abordés dans deux sous-chapitres distincts, leur groupe cible et l'effet visé étant différents.
- 12.3.2.3. Interférons
  - Compte tenu des différences importantes entre l'interféron alfa et l'interféron bêta, ceux-ci sont désormais abordés dans deux sous-chapitres distincts.
- 12.3.2.5.1. Inhibiteurs de JAK
  - Le dernier anti-JAK, le deucravacitinib, inhibiteur de la TYK2, a un mécanisme d'action et un profil d'innocuité différents des autres inhibiteurs de JAK. Nous abordons donc cette classe de médicaments en deux sous-chapitres distincts, à savoir Inhibiteurs de JAK 1/2/3 et Inhibiteurs de TYK2.
- 12.3.2.6. Inhibiteurs du complément
  - Cette nouvelle classe de médicaments fait désormais l'objet d'un sous-chapitre distinct dans le Répertoire.
- **Minéraux et vitamines**
  - La rubrique "*Grossesse et allaitement*" a été systématiquement ajoutée lorsque cela était pertinent (voir ci-dessus), notamment pour les préparations à base de fer (voir 14.1.1. Fer).
- **Dermatologie**
  - 15.4. Eczéma
    - Un nouveau sous-chapitre dédié entièrement à l'eczéma a été créé, basé sur notre article Folia de janvier 2023.
- **Agents de diagnostic**
  - La rubrique "*Grossesse et allaitement*" a été systématiquement ajoutée lorsque cela était pertinent (voir ci-dessus), notamment pour les agents de radiodiagnostic (zie 19.1. Agents de radiodiagnostic ).

## Remerciements aux experts

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors de leur préparation, les articles sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction.

Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2023: N Alders, M-H Antoine, D Bijl, P Bogaerts, R Cauwels, M Ceulemans, G De Loof, A De Sutter, N D'haeze, E Hermans, F Herrebout, G Kefel, G Laekeman, A Mariman, F Matthys, F Nobels, K Paemeleire, P Peeters, U Maniewski-Kelner, H Nielens, M Ponchon, T Roisin, J Schoenen, M Speeckaert, B Vaes, H Van den Aemele, E Vandenoostende.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Veuillez nous excuser de toute omission involontaire.

Les rédacteurs en chef Prof. Dr. T Christiaens, Prof. Dr. JM Maloteaux et dr. E. Van Leeuwen.

## Nouvel e-learning : études observationnelles

Un nouvel e-learning vous attend dans notre Auditorium !

Des histoires de chats et de pompiers pour vous parler de biais et de facteurs confondants. C'est ce que vous propose cet e-learning sur les études observationnelles, qui explore le sujet à l'aide de quelques exemples ludiques, une vidéo et de nombreux exercices sur des études réelles. Après la commercialisation d'un médicament, les études observationnelles sont parfois la seule source d'information dont on dispose. Savoir bien interpréter leurs résultats est donc essentiel.

- Dans quelles situations les études observationnelles sont-elles utiles ?
- Quelles sont les différences entre une étude de cohorte et une étude cas-témoins ?
- Quels sont les pièges à éviter lors de l'interprétation des résultats ?

Affinez votre esprit critique grâce à ce nouvel e-learning !

Il s'agit d'un module XXL de 90 minutes, ce qui vous donne le temps d'explorer et d'approfondir le sujet. Curieux·se ? Découvrez l'e-learning ici.

Durée totale : 90 min.

Une **accréditation** est prévue pour les médecins (*E&E*), les pharmaciens et en cours de demande pour les vétérinaires.

Une fois inscrit·e, vous avez accès **gratuitement** à toutes nos formations en ligne.



## Nouveautés médicaments janvier 2024

### Nouveautés en première ligne

- vaccin virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼)

### Nouveautés en médecine spécialisée

- pasiréotide (Signifor®) : acromégalie et maladie de Cushing
- roxadustat (Evrenzo®▼) : anémie liée à la maladie rénale chronique
- vutrisiran (Amvuttra®▼) : amylose à transthyrétine

### Nouveautés en oncologie

- polatuzumab védotine (Polivy®▼) : lymphome diffus à grandes cellules B




### Nouvelles indications

- rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

### Arrêts de commercialisation


- clorofène (Neo-Sabenyl®)
- zidovudine 100 mg gélules (Retrovir®)


### Remboursements

- aciclovir (Aciclovir®AB )
- insuline glargine (Abasaglar® )
- interféron alfa-2a (Pegasys® )

▼: 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 prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 8 janvier. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 26 janvier.

### Nouveautés en première ligne

#### vaccin virus respiratoire syncytial (Abrysvo®▼)

Un second vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) est disponible en Belgique depuis le 10 janvier 2024: Abrysvo®▼(chapitre 12.1.1.18., vaccin recombinant contenant la glycoprotéine F, stabilisée en forme pré-fusion, une protéine de surface du VRS, pour injection intramusculaire). Il a pour indication la prévention des infections des voies respiratoires à VRS par l'immunisation active des **personnes d'au moins 60 ans**, et la protection passive des **nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois via la vaccination des femmes enceintes** entre 24 et 36 semaines de grossesse (synthèse du RCP).

Le vaccin VRS Arexvy® commercialisé en août 2023 a comme indication uniquement l'immunisation active des personnes d'au moins 60 ans (situation au 1<sup>er</sup> janvier 2024). Pour plus d'informations, voir nos articles dans les Folia de janvier 2024 : « Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle » et « Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans ».

**Posologie** : administration intradeltôidienne

- ≥ 60 ans: 1 injection
- Femmes enceintes: 1 injection entre la 24<sup>ème</sup> et la 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.<sup>1</sup>

**Coût** : 185,10€, non remboursé au 1<sup>er</sup> janvier 2024.

## Nouveautés en médecine spécialisée

### pasiréotide (Signifor®)

Le **pasiréotide (Signifor®)**, chapitre 5.5.5. pour injection intramusculaire, médicament orphelin) est un **analogue de la somatostatine** qui a pour indication le traitement de l'**acromégalie** et de la **maladie de Cushing** en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie (synthèse du RCP).

#### Efficacité

- Dans une étude comparant les doses de 10 et 30 mg en intramusculaire (avec une augmentation possible de la dose après 4 mois si nécessaire), le cortisol urinaire a pu être normalisé chez environ 40% des patients atteints d'une maladie de Cushing à 7 mois (critère primaire).
- Le RCP mentionne une étude dans l'acromégalie ayant comparé le pasiréotide 40 ou 60 mg IM au lanréotide ou octréotide chez des patients insuffisamment contrôlés sous ces traitements. A 24 semaines, 10 à 13% des patients traités avec le pasiréotide ont obtenu une normalisation de l'hormone de croissance vers 0% pour le comparateur actif.
- L'efficacité du pasiréotide n'a **pas été évaluée sur les complications** de ces maladies.

#### Innocuité

- Les principaux effets indésirables sont l'**hyperglycémie**, la **cholélithiase**, le **diabète** et les **troubles digestifs**.
- Des bradycardies et des allongements de l'intervalle QT ont été rapportés<sup>4-3</sup>

**Posologie** : une injection IM toutes les 4 semaines

**Coût** : 2661,32€ pour une injection, remboursé en a ! au 1<sup>er</sup> janvier 2024.

### roxadustat (Eвроenzo®▼)

Le **roxadustat (Eвроenzo®▼)**, chapitre 2.3.1.2, administration orale) est la **première molécule** d'une nouvelle classe de médicaments : **les inhibiteurs de la prolyl hydroxylase du facteur induit par l'hypoxie**.

Il a pour indication le **traitement de l'anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique** (synthèse du RCP).

Sur base des données actuelles, la **balance bénéfico-risque** du roxadustat semble **défavorable**. **Par rapport aux époétines**, son **efficacité** est **similaire**, mais il semble exposer à un **surcroît de mortalité, d'événements thrombotiques** (en particulier de l'accès vasculaire utilisé pour la dialyse) et **d'infections**. Pour cette raison, la *Food and Drug Administration (FDA)* américaine n'a pas accordé d'autorisation de mise sur le marché au roxadustat.

Pour les patients dialysés, la prise orale ne présente pas d'avantage sur les époétines puisque leur administration se fait lors de la dialyse. Pour les patients non dialysés, la prise orale pourrait être un avantage, mais le **schéma posologique expose à un risque d'erreur**.

La prise orale expose aussi à un **risque de mésusage** dans le cadre du dopage.<sup>1-3</sup>

En cas d'hypoxie, le facteur induit par l'hypoxie (HIF) stimule la production de globules rouges et d'hémoglobine. La prolyl hydroxylase est une enzyme qui intervient dans sa dégradation. Le roxadustat inhibe cette enzyme, ce qui doit avoir pour effet d'augmenter l'HIF.

## Effacité

- Le roxadustat a été évalué dans des études de non-infériorité et non aveugles versus époétines, chez environ 5000 patients dialysés (4 études) et non-dialysés (1 étude).
- Sur le taux de répondeurs mesuré par l'hémoglobine à partir de 24 semaines ou entre 28 et 36 semaines, le roxadustat a été non-inférieur à une époétine.
- Les résultats concernant l'efficacité du roxadustat sur le recours à une transfusion ou sur la quantité de fer reçue par voie intraveineuse sont hétérogènes.
- L'efficacité du roxadustat chez les patients non répondeurs aux époétines n'a pas été évaluée<sup>1,3</sup>

## Innocuité

- Une **surmortalité versus époétines** a été constatée dans certains groupes de patients, notamment ceux en dialyse stable sous époétines, les non-répondeurs ou avec une hémoglobine > 12 g/dl.
- Sur base du mécanisme d'action, deux publications du *Lancet* et de *La Revue Prescrire* font part de leur inquiétude au sujet d'un risque possible notamment de troubles cardiovasculaires, thromboemboliques, glycémiques et de cancers.<sup>2,3</sup>
- Contre-indications
  - 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et allaitement
  - Allergie à l'arachide ou au soja
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (≥10%) : hypertension, thrombose de l'accès vasculaire, troubles gastro-intestinaux, œdème périphérique et hyperkaliémie.
  - Fréquents (1-10%) : sepsis, insomnie, convulsions, céphalées, thrombose veineuse profonde.
  - Des cas d'hypothyroïdie et de dermatite exfoliative généralisée ont également été rapportés.
- Grossesse et allaitement
  - Le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et l'allaitement sont des contre-indications.
  - Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement jusqu'à une semaine après l'arrêt.
- Interactions
  - Le roxadustat doit être pris au moins 1h après l'administration de chélateurs du phosphate ou de compléments contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium.
  - Le roxadustat est un substrat du CYP2C8. Le taux d'hémoglobine doit être surveillé en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP2C8 (voir Tableau Ic dans Intro.6.3.).
  - Le roxadustat est un inhibiteur de l'OATP1B1 et peut augmenter les concentrations plasmatiques (et le risque d'effets indésirables) des statines.
- Précautions particulières
  - L'utilisation de roxadustat est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère<sup>1</sup>

**Posologie** : dosage en fonction du poids, 3 jours non consécutifs par semaine.

**Coût** : entre 51,76€ et 327,65€ selon le dosage pour un mois de traitement, remboursé en a ! au 1<sup>er</sup> janvier 2024

## vutrisiran (Amvuttra®▼)

Le vutrisiran (Amvuttra®▼, chapitre 20.3, administration sous-cutanée, médicament orphelin) a pour indication le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les adultes avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2 (synthèse du RCP).

- L'amylose à transthyrétine est une maladie héréditaire rare d'évolution potentiellement fatale en raison d'une atteinte neurologique centrale, périphérique et cardiaque. Elle entraîne une polyneuropathie sensorielle et puis motrice.

- Le vutrisiran est similaire au patisiran, qui a la même indication. Ce sont des petits ARN interférents qui inhibent la synthèse de transthyrétine et limitent les dépôts amyloïdes. Le vutrisiran s'administre par voie sous-cutanée et le patisiran par voie intra-veineuse.
- Des données indirectes suggèrent une efficacité similaire au patisiran sur des scores mesurant l'atteinte neurologique.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont les arthralgies et douleurs aux extrémités, ainsi que la dyspnée et des réactions au site d'injection.<sup>1,2</sup>

**Posologie** : 1 injection SC par trimestre

**Coût** : 105 205€ pour une injection, remboursé en a ! au 1<sup>er</sup> janvier 2024.

## Nouveautés en oncologie

### polatuzumab védotine (Polivy®▼)

**Le polatuzumab védotine (Polivy®▼**, chapitre 13.2.1., médicament orphelin, administration intraveineuse, usage hospitalier) est l'association d'un anticorps monoclonal et d'un agent antimitotique qui se lie aux lymphocytes B malins, entraînant leur apoptose.

Il a pour indication, en association avec d'autres traitements, le traitement de certains lymphomes diffus à grandes cellules B (synthèse du RCP).

- Bien que le polatuzumab védotine améliore la survie sans progression (critère d'évaluation intermédiaire), il n'améliore pas la survie globale par rapport au traitement de référence.
- Il expose principalement (> 30%) à un risque de neuropathie périphérique, troubles gastrointestinaux et neutropénie.
- Les effets indésirables sévères les plus fréquents (34%) sont la neutropénie fébrile et la pneumonie.
- Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive fatal a été rapporté.<sup>1,3</sup>

**Coût** : 2119€ ou 10 384€ suivant le dosage, remboursé en a ! au 1<sup>er</sup> janvier 2024.

## Nouvelles indications

### rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼)

- **L'association rélugolix + estradiol + noréthistérone (Ryeqo®▼**, chapitre 6.9.2) a reçu une **nouvelle indication** pour le traitement de l'**endométriose** chez des femmes ayant auparavant reçu un traitement médical ou chirurgical (synthèse du RCP). Elle avait déjà comme indication le traitement des fibromes utérins.
- Son efficacité dans l'endométriose a été évaluée dans 2 études randomisées contrôlées versus placebo, au design identique, sur un total de 1261 femmes présentant une endométriose modérée à sévère.
  - L'association s'est avérée **plus efficace que le placebo** à 24 semaines pour obtenir une **réponse au niveau de la dysménorrhée** (réponse chez 75% des patientes versus 27-30% pour le placebo) **et des douleurs pelviennes non-menstruelles** (réponse chez 59-66% des patientes versus 40-43% pour le placebo) (co-critères primaires).
  - L'association a également été plus efficace pour diminuer le recours aux opioïdes, mais pas la dyspareunie (critères secondaires). Il s'agissait dans les études d'une population qui consommait beaucoup d'opioïdes.
- Une évaluation à 6 mois n'a pas montré de diminution de la densité minérale osseuse versus placebo, mais les femmes incluses étaient jeunes (âge moyen 34 ans), et une évaluation à 6 mois, en particulier dans le cadre d'un traitement potentiellement chronique, n'est pas suffisante pour s'assurer qu'il n'y aura pas de perte de masse osseuse.
- Une étude d'extension à 80 semaines est en cours pour préciser l'efficacité et la sécurité de l'association à plus long terme.<sup>1,2</sup>

- Pour le profil d'innocuité plus détaillé, voir chapitre 6.9.2.

**Posologie** : 1 comprimé p.j.

**Coût** : 253,35€ pour un mois de traitement, non remboursé dans cette indication (situation 1<sup>er</sup> janvier 2024).

### 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.

### clorofène (Neo-Sabetyl®)

Le clorofène (Neo-Sabetyl®) utilisé pour l'antisepsie cutanée et la désinfection d'instruments, n'est plus commercialisé.

D'autres solutions antiseptiques sont disponibles (chloroxylénol, hypochlorite de sodium, tosylchloramide).

### zidovudine 100 mg gélules (Retrovir®)

La zidovudine 100 mg en gélules (Retrovir®) n'est plus commercialisée. Ce dosage existe encore sous forme de sirop (Retrovir® sirop) pour l'usage pédiatrique, ce qui peut s'avérer moins pratique à l'emploi pour les enfants habitués aux gélules. Les gélules de 250 mg sont toujours commercialisées, mais en indisponibilité temporaire (situation au 9 janvier 2024).


## Remboursements

### aciclovir (Aciclovir® AB )


La spécialité **Aciclovir® AB 200 mg comprimés** est maintenant **remboursée en b**. Toutes les autres spécialités à base d'aciclovir par voie orale ou intraveineuse nécessitent l'accord préalable du médecin conseil pour pouvoir être remboursées.

L'aciclovir 200 mg par voie orale est indiqué en cas d'**herpès génital**: primo-infection, auto-traitement en cas de récurrence et traitement prophylactique en cas de récurrences fréquentes (à évaluer annuellement) (voir posologies).

### insuline glargine (Abasaglar® )

La spécialité **Abasaglar® ** (insuline glargine) n'est **plus remboursée**. D'autres insulines glargines au même dosage sont toujours remboursées en a.

### interféron alfa-2a (Pegasys® )

L'interféron alfa-2a (Pegasys® ) est maintenant aussi remboursé en a<sup>1</sup> dans le traitement du lymphome cutané T (voir conditions et formulaire). Il était déjà remboursé en b<sup>1</sup> dans le traitement de l'hépatite B et C (voir conditions et formulaire).

## 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 syncytial

1 Abrysvo®-Résumé des Caractéristiques du Produit

### rélugolix + estradiol + norethisterone

1 Ryego®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022 June 18;399(10343):2267-2279. DOI :[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)

### pasiréotide

1 André Lacroix et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):17-26. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1. Epub 2017 Oct 12.

2 Pasiréotide intramusculaire - Signifor® et maladie de Cushing *Rev Prescrire* 2019 ; 39 (425) : 172

3 Signifor®-Résumé des Caractéristiques du Produit

### roxadustat

1 Evrenzo®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Roxadustat (Evrenzo®) et anémie liée à une insuffisance rénale chronique. Plus dangereux qu'une époétine injectable, sans être plus efficace. *Rev Prescrire* 2022 ; 42 (469) : 807

3 Anaemia in chronic kidney disease: what do new generation agents offer? *Lancet* 2022 Feb 19;399(10326):702-703. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00120-9.

### vutrisiran

1 Amvuttra®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Vutrisiran (Amvuttra®) et polyneuropathie liée à une amylose à transthyrétine *Rev Prescrire* 2023 ; 43 (477) : 496

### polatuzumab védotine

1 Polivy®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Polatuzumab vedotin (Polivy) for Lymphoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2023 May 29;65(1677):e89-90 doi:10.58347/tml.2023.1677f

3 Polatuzumab vedotin for B-cell lymphoma. *Aust Prescr* 2020;43:218-9. First published 22 October 2020.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.069>

## **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.