

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2020

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

#### Traitement médicamenteux de la dysménorrhée primaire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la contraception hormonale sont les traitements de premier choix de la dysménorrhée primaire. La dysménorrhée primaire se distingue de la dysménorrhée secondaire par l'absence de pathologie sous-jacente.

#### Profil d'innocuité des AOD: des données en conditions réelles rassurantes sur le risque hémorragique selon l'EMA; attention cependant au sous- ou surdosage

Sur base d'une grande étude observationnelle, l'Agence européenne des médicaments conclut que l'utilisation d'AOD en conditions réelles n'est pas associée à un risque hémorragique supplémentaire. Une étude néerlandaise rappelle cependant le risque d'erreurs liées à l'ajustement de la dose des AOD. Aussi bien des cas de sous-dosage que des cas de surdosage sont décrits.

### BON À SAVOIR

COVID-19 et coagulopathie: qu'en est-il des patients en ambulatoire?

COVID-19 & IECA et sartans: les données provenant d'études observationnelles restent rassurantes malgré le retrait d'une étude [mise à jour du communiqué du 12 mai 2020]

COVID-19: la vaccination contre la tuberculose (BCG) ou contre la rougeole-rubéole-oreillons (RRO) a-t-elle un effet protecteur contre le COVID-19 ? Peut-être une piste intéressante, mais aucune preuve.

COVID-19: retrait de l'étude du Lancet sur l'hydroxychloroquine et la chloroquine [mise à jour des communiqués du 26/05/20 et du 28/05/20]

Vaccins contre le rotavirus: utilisez le même vaccin rotavirus pour l'ensemble du schéma de vaccination

Intervention spéciale dans le prix des contraceptifs pour les femmes de moins de 25 ans, et pour la pilule du lendemain sans limite d'âge

Souhaitez-vous encore recevoir une version imprimée du Répertoire en 2021?

### INFORMATIONS RÉCENTES: mai 2020

#### Nouveautés en première ligne

- chloramphénicol collyre (Chloramphénicol® Théa)
- drospirénone (Slinda®)
- ertugliflozine (Steglatro®), ertugliflozine + metformine (Segluromet®), ertugliflozine + sitagliptine (Steglujan®)

#### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- algeldrate (Maglid®)
- buséréline (Suprefact®)
- méloxicam injectable (Mobic® sol. inj. i.m.)
- tolcapone (Tasmar®)
- vaccin contre Haemophilus influenzae type b (Act Hib®)

#### Autres modifications

- dénosumab (Prolia®)

## PHARMACOVIGILANCE

### Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: cause de comportements compulsifs?

Suite à la notification de plusieurs cas, la Revue Prescrire n'exclut pas les ISRS et la vortioxétine comme déclencheurs d'un comportement compulsif. Si d'autres causes de comportement compulsif sont exclues, l'antidépresseur doit être considéré comme une cause possible.

## Ce mois-ci dans les Folia

Les anticoagulants oraux directs (DOAC) sont souvent utilisés dans le traitement de la fibrillation auriculaire. Selon une grande étude observationnelle, leur utilisation n'est pas associée à un risque hémorragique plus élevé en conditions réelles d'utilisation que dans les études cliniques contrôlées (RCT). Toutefois il est important d'ajuster correctement les doses: il faut éviter le surdosage, en particulier en cas d'insuffisance rénale, mais aussi le sous-dosage car alors l'efficacité est diminuée.

Dans ce numéro, on discute également du traitement médicamenteux de la dysménorrhée primaire. On signale dans la rubrique "pharmacovigilance" la possibilité de comportements compulsifs induits par des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS).

L'actualité place la lutte contre le COVID-19 et les complications qui accompagnent cette infection parmi les sujets prioritaires. Dans ce numéro, nous publions les communiqués "Bon à savoir" qui sont parus dans la période du 25 avril au 26 mai. Nous discutons entre autres des troubles de coagulation et de leur traitement, de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des sartans et d'une application pour estimer le risque d'allongement de l'intervalle QT chez les patients. Pour rester informé(e) de nos articles sur le COVID-19: voir la page sur notre site Web regroupant tous les articles à ce sujet.

## Traitement médicamenteux de la dysménorrhée primaire

La dysménorrhée primaire est une plainte fréquente chez les jeunes femmes. Elle se distingue de la dysménorrhée secondaire par l'absence de pathologie sous-jacente. Le moment d'apparition du premier épisode de dysménorrhée et les symptômes associés à la douleur peuvent apporter une aide au diagnostic différentiel.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la contraception hormonale sont les traitements de premier choix. Les données disponibles ne permettent pas d'élire un premier choix parmi les différents AINS. Toutes les méthodes de contraception hormonale ont montré leur efficacité dans le contrôle de la douleur, mais les estroprogestatifs oraux sont les mieux étudiés. Une prise continue ou prolongée plutôt qu'une prise cyclique est à envisager. Les autres méthodes contraceptives pouvant être utilisées de manière continue sont par exemple les progestatifs oraux, l'implant ou le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent après 3 à 6 mois de traitement, un examen gynécologique est recommandé afin d'exclure une pathologie sous-jacente.

### Introduction

La dysménorrhée primaire se définit comme des douleurs survenant juste avant ou pendant les menstruations, en l'absence d'une pathologie pelvienne ou organique sous-jacente<sup>1,2</sup>. La douleur est récurrente, souvent comparable à des crampes, localisée dans le bas de l'abdomen et pouvant rayonner jusque dans le dos. Le délai d'apparition de la douleur est de quelques heures avant à quelques heures après l'apparition des premiers saignements, et peut persister jusqu'au troisième jour des menstruations. Elle est souvent accompagnée d'autres symptômes comme par exemple nausées, vomissements, diarrhée, maux de tête, crampes musculaires, diminution de la qualité du sommeil, vertiges<sup>1-3</sup>. La dysménorrhée primaire commence souvent 6 à 24 mois après la ménarche<sup>1-2</sup>.

La dysménorrhée primaire est une plainte fréquente chez les jeunes femmes. Bien que bénigne, cette affection peut avoir des impacts négatifs sur la qualité de vie<sup>1</sup>.

La dysménorrhée primaire est à différencier de la dysménorrhée secondaire, dans laquelle les douleurs menstruelles sont liées à une cause organique sous-jacente<sup>1-3</sup>. Dans la dysménorrhée secondaire, certaines caractéristiques de la douleur peuvent différer de celles de la dysménorrhée primaire. La dysménorrhée secondaire va de pair avec d'autres symptômes supplémentaires, correspondant à la pathologie. Se renseigner sur ces différents aspects apporte une aide au diagnostic différentiel<sup>1-2</sup>.



#### Dysménorrhée secondaire:

- Causes: p.ex. endométriose, fibromes, kystes ovariens, polypes utérins, sténose cervicale ou adénomyose<sup>1-3</sup>.
- Aide au diagnostic différentiel: saignements utérins anormaux, douleurs en milieu de cycle ou en l'absence de cycle menstruel, dysménorrhée dès la ménarche ou survenant à un âge plus avancé, infertilité, antécédents d'anomalie rénale<sup>1-2</sup>.

D'autres maladies pouvant provoquer des douleurs menstruelles sont par exemple une maladie inflammatoire pelvienne, des adhérences pelviennes, le syndrome de l'intestin irritable, des douleurs myofasciales ou une cystite interstitielle<sup>2</sup>.

Chez les patientes présentant des symptômes d'une dysménorrhée primaire, un examen gynécologique n'est pas nécessaire et un traitement médicamenteux empirique peut d'emblée être instauré<sup>1-2</sup>.

### Traitement médicamenteux

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la contraception hormonale sont les traitements de premier choix de la dysménorrhée primaire<sup>1-3</sup>.

#### Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS diminuent le taux de prostaglandines responsables de la contraction de l'utérus, à l'origine de la douleur perçue pendant les menstruations<sup>1,2</sup>. On dispose de suffisamment de preuves solides, provenant d'études randomisées et contrôlées versus placebo, pour étayer l'efficacité des AINS dans le traitement de la dysménorrhée. Par contre, il n'est pas possible d'émettre un premier choix de traitement parmi les différents AINS, car la supériorité de l'un d'eux en termes d'efficacité ou d'innocuité n'a pas été démontrée<sup>1-3</sup>.

Il est recommandé de commencer le traitement par un AINS dès les premiers symptômes ou dès le début des menstruations, voire même un à deux jours avant<sup>1,3</sup>, et de prendre l'AINS de manière continue (pas "à la demande") jusqu'au deuxième ou troisième jour des menstruations. Un traitement de plus longue durée n'est pas nécessaire<sup>1-3</sup>.

Il convient de tenir compte de effets indésirables gastro-intestinaux et des contre-indications des AINS [voir Répertoire chapitre 9.1.]<sup>2</sup>.

## Paracétamol

Une étude randomisée montre que le paracétamol est plus efficace que le placebo dans le traitement de la dysménorrhée<sup>2</sup>. Le paracétamol peut éventuellement être utilisé en cas de plaintes légères mais est probablement moins efficace que les AINS vu qu'il influe moins sur la production de prostaglandines<sup>2-5</sup>.

## Contraception hormonale

L'inhibition de l'ovulation et de la prolifération de l'endomètre diminuent la libération de prostaglandines au sein de l'utérus, ce qui prévient sa contraction et donc la douleur associée<sup>1,3</sup>.

Le choix du type de contraceptif repose principalement sur la préférence de la patiente<sup>3</sup>. Les préparations monophasiques de deuxième génération présentent en général la meilleure balance bénéfice/risque [voir Répertoire chapitre 6.2.]. Les estroprogestatifs et les progestatifs à usage contraceptif se sont tous montrés efficaces par rapport à un placebo dans le traitement de la dysménorrhée, quelle que soit la formulation ou la voie d'administration<sup>1,2</sup>. Les estroprogestatifs oraux sont les plus étudiés. La prise continue ou prolongée d'estroprogestatifs oraux est à envisager ; ces schémas sont plus efficaces dans le contrôle de la douleur que le schéma classique (avec une pause de 7 jours), en tout cas à court terme<sup>1-4</sup>.



L'utilisation d'une préparation "à cycle étendu" (4 mois en continu) diminue la fréquence des menstruations mais provoque plus souvent du *spotting*. La spécialité disponible ne présente pas de plus-value par rapport à la prise continue d'une préparation monophasique de deuxième génération, et est plus onéreuse.

Les autres méthodes contraceptives utilisées de manière continue, comme par exemple les progestatifs oraux, l'implant ou le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, peuvent également être envisagées, certainement en cas de contre-indications pour les estrogènes<sup>1,2,5</sup>.

## Méthodes non médicamenteuses

Les méthodes non médicamenteuses sont peu étudiées<sup>4,2</sup>. L'exercice physique et l'application locale de chaleur semblent aider à diminuer la douleur et peuvent être recommandés<sup>1,2</sup>. Les données sur l'efficacité et l'innocuité des suppléments alimentaires à base de plantes, des mesures diététiques et de la neurostimulation électrique transcutanée à haute fréquence sont limitées et contradictoires<sup>1-3</sup>.

Lorsque les AINS et la contraception hormonale ne permettent pas de contrôler suffisamment la douleur, il est recommandé de procéder à un examen gynécologique plus approfondi afin de rechercher une cause organique sous-jacente<sup>1-3</sup>.

## Sources principales

1. K.A. Kho et J. K. Shields. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea Journal of the American Medical Association, 2020; 323:268-9. doi: 10.1001/jama.2019.16921
2. M. Burnett, M. Lemyre, et al. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2017;

39:585-595. doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.023

**3.** Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. ACOG Committee opinion No. 760. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*, 2018; 132: e249-58. doi: 10.1097/AOG.0000000000002978.

**4.** FSRH Clinical Effectiveness Unit. Combined Hormonal Contraceptives. FSRH guideline. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2019. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>

**5.** Dysmenorroe. Farmacotherapeutisch Kompas, via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/dysmenorroe>

## Profil d'innocuité des AOD: des données en conditions réelles rassurantes sur le risque hémorragique selon l'EMA; attention cependant au sous- ou surdosage

Sur base d'une grande étude observationnelle, l'Agence européenne des médicaments (EMA) conclut que les anticoagulants oraux directs (AOD) en conditions réelles d'utilisation ne sont pas associés à un risque hémorragique supplémentaire. Il n'est donc pas nécessaire de modifier les conditions d'utilisation des AOD chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA). L'incidence des hémorragies sévères parmi les patients sous AOD était comparable à celle observée dans les grandes études randomisées qui appuient l'usage des AOD dans la FA. Une étude néerlandaise confirme que le dosage des AOD est régulièrement source d'erreurs. Il est indiqué d'ajuster spécifiquement les doses d'AOD selon la fonction rénale, mais parfois aussi selon l'âge, le poids ou les traitements concomitants. Des décisions sont souvent prises en s'appuyant sur des données incomplètes. On décrit aussi bien des cas de sous-dosage que de surdosage. Le CBIP rappelle que les recommandations posologiques des RCP doivent être strictement suivies au moment de prescrire des AOD. Toute réduction de la dose en dehors de ces critères doit être évitée en raison du risque de sous-traitement.

Envie d'approfondir vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre Folia Quiz automne 2020 sur les AOD. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

### Avis de l'EMA: il n'est pas nécessaire de modifier les conditions d'utilisation des AOD

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont de plus en plus utilisés dans la fibrillation auriculaire (FA), un trouble qui se manifeste surtout chez les personnes âgées. Dès l'introduction des AOD, on a craint que les risques d'effets indésirables et d'interactions ne soient plus élevés dans la réalité que dans le contexte des RCT, qui observent un suivi beaucoup plus strict et concernent une sélection de patients plus jeunes et/ou ayant un mode de vie plus sain ou moins de comorbidités.

Après avoir évalué de manière approfondie une grande étude observationnelle incluant des données en conditions réelles, l'Agence européenne des médicaments (EMA) conclut que l'utilisation des AOD dans des conditions réelles n'est pas associée à un risque hémorragique supplémentaire et qu'il n'est donc pas nécessaire de modifier les conditions d'utilisation de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban chez les patients atteints de fibrillation auriculaire<sup>1</sup>. Cette étude, menée à l'initiative de l'EMA, rassemble les données de plusieurs grandes bases de données-patients de 6 pays européens. On ne dispose pas de données concernant l'édoxaban, l'AOD le plus récemment commercialisé. L'incidence des hémorragies sévères chez les utilisateurs d'AOD était comparable à celle observée dans les grandes études randomisées qui appuient l'utilisation des AOD dans la FA.

Selon les premiers résultats de l'étude (l'étude n'a pas encore été publiée dans une revue examinée par des pairs), le risque hémorragique était plus faible avec l'apixaban qu'avec le dabigatran ou le rivaroxaban<sup>2</sup>. L'EMA déclare toutefois que les données de cette étude ne permettent pas de tirer des conclusions solides concernant une différence en termes de risque hémorragique entre ces 3 AOD (comparaisons indirectes, données observationnelles). Chez un nombre important de patients, il semble que la prescription des AOD n'ait pas suffisamment tenu compte des contre-indications, des précautions particulières et des interactions potentielles<sup>2</sup>. On a toutefois constaté des variations importantes à ce sujet dans les différentes bases de données et l'EMA estime donc qu'il n'y a pas suffisamment de données solides pour prouver que les conditions d'utilisation mentionnées dans le RCP n'étaient pas suffisamment respectées. L'EMA demande toutefois aux fabricants des AOD de mener des études supplémentaires sur le risque hémorragique accru chez les personnes âgées (patients > 75 ans) et d'examiner si d'autres ajustements de la posologie recommandée doivent être prévus chez ces patients.

### Étude néerlandaise: sous-dosage, surdosage et données manquantes

La dose de chaque AOD doit être ajustée selon la fonction rénale, mais parfois aussi selon le poids et/ou l'âge et/ou les traitements concomitants. Une étude néerlandaise, publiée à la fin de l'année 2019, attire à nouveau l'attention sur le problème des erreurs de dosage lors de la prescription des AOD<sup>3</sup>. Cette étude observationnelle rétrospective, menée auprès de 3.231 patients atteints de fibrillation auriculaire chez lesquels un traitement par AOD avait été initié, a vérifié si des erreurs avaient été faites lors de la prescription des AOD.

Dans 10,7 % des cas, la prescription de l'AOD ne s'avérait pas correcte. La majorité des cas concernaient des erreurs de réduction ou d'absence de réduction de la dose. En outre, chez 14,1% des patients, les données disponibles étaient insuffisantes pour vérifier si l'AOD avait été prescrit correctement. Sur l'ensemble des patients, 5,4% patients se sont vu prescrire à tort une dose réduite (sous-dosage et donc risque de diminution de l'efficacité). 4,5% de tous les patients ont reçu à tort la dose complète d'AOD, alors qu'une réduction de la dose était recommandée (surdosage et donc risque hémorragique accru).



Etude observationnelle rétrospective, menée auprès de 3.231 patients atteints de fibrillation auriculaire chez lesquels un traitement par AOD avait été initié. La majorité des patients (66%) prenaient du dabigatran, 28% de l'apixaban et 6% du rivaroxaban. Une dose réduite a été prescrite à un tiers des patients (43,6% des utilisateurs de dabigatran, 15,9% des utilisateurs d'apixaban et 10,7% des utilisateurs de rivaroxaban).

Dans 10,7 % des cas, la prescription de l'AOD ne s'avérait pas correcte. La majorité des cas concernaient des erreurs de réduction ou d'absence de réduction de la dose. D'autre part, 24 patients se sont vu prescrire un AOD à une dose qui n'était pas enregistrée pour cette indication (dabigatran 75 mg, rivaroxaban 10 mg); 54 patients à faible risque (déterminé par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), qui en principe n'étaient pas éligibles pour un traitement d'anticoagulation orale, se sont néanmoins vu prescrire un AOD; et 4 patients souffrant d'insuffisance rénale sévère se sont vu prescrire un AOD alors qu'il était contre-indiqué chez eux.

Sur l'ensemble des patients, 5,4% patients se sont vu prescrire à tort une dose réduite (sous-dosage et donc risque de diminution de l'efficacité). Ces cas concernaient surtout l'apixaban : chez 41,4% des patients ayant reçu une dose réduite d'apixaban, cet ajustement de dose n'était pas nécessaire. Un grand nombre de personnes de plus de 80 ans a reçu la dose réduite, alors que l'âge avancé en soi ne suffit pas pour justifier une réduction de la dose d'apixaban.

4,5% de tous les patients ont reçu à tort la dose complète d'AOD, alors qu'une réduction de la dose était recommandée (surdosage et donc risque hémorragique accru). Ces cas concernaient surtout le dabigatran: chez 9,4% des patients traités avec une dose complète de dabigatran, une dose réduite aurait dû être prescrite. On a surtout oublié de réduire la dose en fonction des critères suivants: utilisation concomitante de vérapamil ou fonction rénale altérée (selon le RCP actuel, la réduction de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée est seulement à envisager; dans l'étude en question, on a toutefois estimé qu'elle était recommandée).

Enfin, chez 14,1% des patients, les données disponibles étaient insuffisantes pour vérifier si l'AOD avait été prescrit correctement. Dans la très grande majorité des cas, c'étaient les données sur la fonction rénale qui manquaient (13,9% de tous les patients), mais les données sur le poids manquaient aussi régulièrement (3,8% de tous les patients).

## Avis du CBIP

Nous avons déjà souligné le problème des mauvais ajustements de dose dans les Folia de décembre 2017, suite à une étude américaine qui avait surtout signalé le danger de surdosage chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Dans l'étude néerlandaise abordée ici, seuls 10 % des patients



présentaient une altération de la fonction rénale, ce qui explique probablement pourquoi, dans cette étude, le sous-dosage constituait un problème au moins aussi important.

Le KCE avait également déjà signalé qu'en Belgique, 43% des patients atteints de fibrillation auriculaire traités par un AOD reçoivent une dose inférieure à celle étudiée dans les études cliniques<sup>4</sup>. Il existe donc probablement en Belgique également quelques cas de patients sous-traités. Étant donné qu'il n'est pas possible de surveiller la coagulation chez les patients sous AOD au moyen d'un test de laboratoire de routine, cela passe généralement inaperçu. Il reste souhaitable qu'à terme, de tels tests de laboratoire pour le suivi d'un traitement par AOD deviennent disponibles en routine.

Les recommandations posologiques des RCP doivent être strictement suivies au moment de prescrire des AOD. Les critères actuels justifiant une réduction de la dose selon le RCP sont mentionnés ci-dessous. Les recommandations posologiques les plus récentes peuvent être consultées dans le Répertoire Commenté des Médicaments (Chapitre 2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs). Toute réduction de la dose en dehors de ces critères doit être évitée en raison du risque de sous-traitement.

| <b>Ajustement de la dose des AOD en prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire</b>  |                         |                         |   |
|---|-------------------------|-------------------------|---|
|   | Dose complète           | Dose réduite            | Réduction de la dose en cas de  |
| Apixaban  | 10 mg p.j. en 2 prises  | 5 mg p.j. en 2 prises   | <ul style="list-style-type: none"> <li>insuffisance rénale sévère</li> <li>2 ou plus des caractéristiques suivantes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>âge ≥ 80 ans</li> <li>poids ≤ 60 kg</li> <li>créatininémie ≥ 1,5 mg/dl</li> </ul> </li> </ul>   |
| Dabigatran  | 300 mg p.j. en 2 prises | 220 mg p.j. en 2 prises | Recommandée: <ul style="list-style-type: none"> <li>âge ≥ 80 ans</li> <li>utilisation simultanée de vérapamil</li> </ul> À envisager: <ul style="list-style-type: none"> <li>âge 75-80 ans</li> <li>insuffisance rénale modérée (l'insuffisance rénale sévère est une contre-indication)</li> <li>patients souffrant de gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>patients avec un risque hémorragique élevé</li> </ul> |
| Édoxaban  | 60 mg p.j. en 1 prise   | 30 mg p.j. en 1 prise   | <ul style="list-style-type: none"> <li>poids ≤ 60 kg</li> <li>insuffisance rénale modérée ou sévère</li> <li>utilisation simultanée de ciclosporine*</li> </ul>   |
| Rivaroxaban   | 20 mg p.j. en 1 prise   | 15 mg p.j. en 1 prise   | <ul style="list-style-type: none"> <li>insuffisance rénale modérée ou sévère</li> </ul>   |
| * La dronédarone, l'érythromycine et le kétoconazole sont également mentionnés dans le RCP d'édoxaban, mais ne sont pas disponibles à usage oral en Belgique. |                         |                         |   |

## Sources spécifiques

1 European Medicines Agency. No change is needed in use of direct oral anticoagulants following EMA-funded study. Press release 27/03/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/no-change-needed-use-direct-oral-anticoagulants-following-ema-funded-study>

2 DTB Team. EMA reviews bleeding risk with direct oral anticoagulants. Drug Ther Bull. 2019;57:88. doi: 10.1136/dtb.2019.000031

3 Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, Tieleman RG. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. Neth Heart J. 2019;27:371-7. doi: 10.1007/s12471-019-1267-9

4 KCE. Anticoagulation et fibrillation auriculaire. KCE Reports 279A (2016). <https://kce.fgov.be/fr/anticoagulation-et-fibrillation-auriculaire>

Bon à savoir

## COVID-19 et coagulopathie: qu'en est-il des patients en ambulatoire?

Il y a de plus en plus de preuves que le COVID-19 est associé à un risque plus élevé de thromboembolie. Une incidence remarquablement élevée d'embolie pulmonaire en particulier, mais aussi de thrombose veineuse et artérielle, est observée chez les patients COVID-19 en soins intensifs. On soupçonne un état d'hypercoagulabilité, dont le mécanisme n'est pas encore suffisamment connu. Par conséquent, il existe actuellement un consensus général sur le fait que tous les patients COVID-19 hospitalisés doivent recevoir une thromboprophylaxie (bien qu'il n'existe actuellement aucune preuve de son efficacité). Cette thromboprophylaxie se fait de préférence par des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) étant donné qu'elles sont administrées par voie parentérale et présentent un risque moins élevé d'interactions. Chez les patients sous anticoagulants oraux au moment de leur admission, il est donc préférable de passer à des HBPM<sup>1</sup>.

De nombreux prestataires de soins en première ligne se demandent si les patients COVID-19 en ambulatoire présentent également un risque accru de thrombose et si ces patients doivent recevoir une thromboprophylaxie. Il n'y a guère de preuves à ce sujet, et les recommandations ou directives concrètes sont rares également.

Il faut distinguer 2 situations: d'une part, le traitement ambulatoire des patients sortant d'une hospitalisation pour COVID-19 et, d'autre part, le traitement ambulatoire des patients COVID-19 qui n'ont pas été hospitalisés.

### Patients sortant d'une hospitalisation pour COVID-19

Il est évident que chez les patients ayant eu une embolie pulmonaire ou une thromboembolie veineuse lors de leur hospitalisation, le traitement anticoagulant doit être poursuivi après leur sortie. Ces patients doivent en effet recevoir un traitement anticoagulant prolongé, pendant au moins 3 mois, comme le prescrivent les guides de pratique clinique concernant le traitement de l'embolie pulmonaire et de la thromboembolie veineuse.

Pour les patients n'ayant pas eu d'embolie pulmonaire ou de thromboembolie veineuse au moment de leur hospitalisation, il n'existe pratiquement pas de recommandations. Des experts néerlandais recommandent d'envisager une thromboprophylaxie prolongée, jusqu'à 6 semaines après la sortie de l'hôpital, chez les patients qui sont encore immobilisés au moment de leur sortie ou qui nécessitent un suivi intensif. Les patients atteints de coagulopathie et les patients admis en soins intensifs seraient éligibles à une prophylaxie à doses élevées<sup>2</sup>. Des experts français écrivent que le risque de thrombose après la sortie de l'hôpital peut considérablement varier, et qu'il n'est donc pas possible de formuler des recommandations générales quant à la décision de poursuivre la thromboprophylaxie<sup>3</sup>. Cette décision doit être prise au cas par cas. Une concertation entre la première et la deuxième ligne s'impose.

### Patients COVID-19 uniquement traités en ambulatoire

On ignore si les patients atteints d'une forme moins grave d'infection au COVID-19 et traités à domicile présentent également un risque accru de thrombose spécifiquement dû à l'infection au COVID. De nombreux patients se plaignent d'une importante fatigue et de fièvre, ce qui les contraint à rester alités pendant de longues périodes. Cette réduction de la mobilité, combinée à d'autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse, peut toutefois entraîner un risque accru de thrombose. La question de savoir si ce risque accru justifie une thromboprophylaxie reste ouverte. Il n'y a guère de directives à ce sujet. Nous n'avons trouvé des recommandations concrètes qu'en France, qui affirment que la thromboprophylaxie par HBPM ou fondaparinux peut être envisagée chez les patients qui présentent, en plus d'une réduction de mobilité, au moins un facteur de risque de thromboembolie veineuse parmi les suivants<sup>3</sup>:

- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>
- âge > 70 ans
- cancer en cours de traitement

- antécédent personnel de thromboembolie veineuse
- chirurgie majeure de moins de 3 mois.

Nous signalons que ces facteurs de risque ne sont pas spécifiques aux patients COVID-19 et qu'ils sont basés sur des données concernant le risque de thrombose chez les patients hospitalisés souffrant d'une maladie aiguë sévère, car il n'existe pratiquement pas de données sur le risque de thrombose chez les patients en ambulatoire.

Chez ces patients également, la décision d'instaurer une thromboprophylaxie sera donc prise au cas par cas, après une évaluation du risque de thrombose et du risque hémorragique.

Dans les hôpitaux, des données suggèrent que l'élévation des D dimères serait un facteur pronostique du développement de coagulopathie et d'une évolution vers une forme sévère de COVID-19. Il n'est pas clair si l'élévation des D dimères (qui augmentent de toute façon en cas d'infection et l'inflammation) a également une valeur pronostique chez les patients COVID-19 moins gravement malades. Par conséquent, en première ligne, il n'est pas recommandé actuellement de réaliser un dosage des D Dimères pour détecter un risque accru de thrombose<sup>3</sup>.

## Références

1. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 7, 7 April 2020. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)
2. Klok FA, den Exter PE, Huisman MV, Eikenboom J. Do's-And-don'ts bij COVID-19-coagulopathie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5031.
3. Société Française de Médecine Vasculaire. Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 09 non hospitalisés. [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv\\_propositions\\_mtev\\_covid-19\\_texte.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv_propositions_mtev_covid-19_texte.pdf)

Bon à savoir

## COVID-19 & IECA et sartans: les données provenant d'études observationnelles restent rassurantes malgré le retrait d'une étude [mise à jour du communiqué du 12 mai 2020]

### Mise à jour 5 juin 2020

L'une des grandes études observationnelles sur l'utilisation des IECA et des sartans et l'évolution du COVID-19, que nous avons abordées dans notre « Bon à savoir » du 12 mai 2020 (voir ci-dessous), est retirée (voir message du 4 juin sur le site web du NEJM). Les chercheurs chargés de réaliser un *peer reviewing* indépendant de l'étude et de la base de données sur laquelle l'étude est basée (Surgisphere) signalent qu'ils n'ont pas obtenu les données nécessaires, et qu'une révision par les pairs n'est donc pas possible. La véracité de l'étude ne peut plus être garantie.

Cela ne change rien aux conclusions de notre communiqué du 12 mai 2020, étant donné que les deux autres grandes études observationnelles sur l'utilisation des IECA et des sartans et l'évolution du COVID-19 ne s'appuient pas sur cette base de données et restent donc valables. Ainsi, il n'existe toujours pas de preuves issues de grandes études venant étayer l'effet négatif supposé des inhibiteurs du SRAA sur l'évolution du COVID-19 et il n'y a aucune raison d'interrompre le traitement par IECA ou sartans chez les patients atteints (ou suspectés d'être atteints) du COVID-19.

*The Lancet* retire également une grande étude sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine, basée sur cette même base de données (voir message du 4 juin sur le site Web du *Lancet*). Nous avons abordé cette étude dans notre communiqué « Bon à savoir » du 26 mai 2020, avec mise à jour le 28 mai 2020. Nous adaptons également ces communiqués.

Le retrait de ces deux articles doit nous rendre vigilants quant au risque de perte de qualité lié à l'accélération du *peer reviewing* et de la publication d'articles sous la pression du temps, en cette période de pandémie de coronavirus, même dans les grandes revues médicales.

### Notre communiqué "Bon à savoir" du 12 mai 2020:

Il y a beaucoup d'incertitude sur la relation entre les inhibiteurs du SRAA et l'évolution du COVID-19. Quelques chercheurs ont avancé, le 11 mars 2020 dans *The Lancet Respiratory*, que l'utilisation d'IECA et de sartans pourrait expliquer le grand nombre de patients souffrant d'hypertension et/ou de diabète parmi les patients ayant connu ou étant décédés d'une forme grave de COVID-19<sup>1</sup>. Le mécanisme sous-jacent présumé est une augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) due à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'ACE2 est le récepteur fonctionnel du SARS-CoV-2, le virus responsable de la pandémie actuelle de COVID-19. Étant donné que les ensembles de données sur lesquels ces chercheurs se sont appuyés ne contiennent aucune donnée sur l'utilisation d'IECA ou de sartans (mais seulement sur la prévalence de l'hypertension et du diabète, pathologies dans lesquelles ces médicaments sont fréquemment utilisés), on peut seulement parler d'une relation possible, mais pas d'une relation directe ou causale (voir notre communiqué Bon à savoir du 20 mars 2020, mis à jour le 31 mars 2020).

Le 30 mars 2020, le *New England Journal of Medicine* a publié un article qui approfondit l'interaction entre le COVID-19 et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)<sup>2</sup>. Les auteurs affirment qu'il n'existe pas suffisamment de données pour déterminer si l'utilisation d'inhibiteurs du SRAA *in vivo* entraîne une augmentation de l'expression de l'ACE2. Ils évoquent également une autre hypothèse faisant actuellement l'objet d'études : l'angiotensine II serait en partie responsable de l'apparition de lésions organiques suite au COVID-19. Les inhibiteurs du SRAA réduisent les concentrations d'angiotensine II et pourraient avoir ainsi un effet protecteur contre une évolution plus sévère du COVID-19. Des études sur les sartans, utilisés dans le traitement du COVID-19, sont en cours.

Entre-temps, les résultats sont publiés des premières études ayant évalué la relation entre l'utilisation d'inhibiteurs du SRAA et la gravité de l'évolution du COVID. Des résultats rassurants avaient déjà été rapportés dans des études observationnelles de plus petite taille<sup>3-5</sup>. Trois grandes études

observationnelles viennent d'être publiées début mai dans le *New England Journal of Medicine*, dans lesquelles l'utilisation d'un inhibiteur du SRAA n'est associée à aucun effet négatif sur l'évolution du COVID-19<sup>6-8</sup>. Selon l'éditorial se rapportant à ces études, il est rassurant de constater qu'aucune de ces 3 grandes études, menées auprès de populations différentes et avec des plans d'étude différents, ne trouve des arguments pour avancer que l'utilisation d'IECA ou de sartans serait néfaste chez les patients atteints du COVID-19<sup>9</sup>. **Une de ces études<sup>7</sup> a entre-temps été retirée en raison d'incertitudes quant à la fiabilité des données de la source sur laquelle elle repose (voir le message du 4 juin sur le site Web du NEJM). Cela ne change toutefois rien aux conclusions de cet éditorial, étant donné que les 2 autres études, qui ne s'appuient pas sur cette base de données, restent valables.** Idéalement, ces résultats devraient être confirmés par des études supplémentaires, prospectives et randomisées.

Ces données appuient les avis donnés notamment par Sciensano<sup>10</sup> et l'Agence européenne des médicaments (EMA)<sup>11</sup>, de ne pas interrompre les traitements par IECA ou sartans chez les patients atteints du COVID-19 (voir notre communiqué Bon à savoir du 20 mars 2020, mis à jour le 31 mars 2020).



- Dans une étude cas-témoins italienne, 6.272 patients COVID-19 confirmés ont été comparés à 30.759 habitants de la même région (Lombardie) non infectés par le COVID-19<sup>6</sup>. Les cas et les témoins ont été appariés selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Les données concernant les antécédents, les comorbidités et la prise de médicaments ont été rassemblées à partir de la base de données administrative du service sanitaire régional. Chez les cas, l'utilisation d'IECA et de sartans était significativement plus fréquente que chez les témoins. De nombreux autres médicaments cardio-vasculaires et antidiabétiques étaient également utilisés significativement plus souvent par les cas que par les témoins. La prévalence de comorbidités cardio-vasculaires et autres était effectivement plus élevée chez les cas, et leur profil clinique était moins bon que celui des témoins. Après correction, notamment pour ces pathologies sous-jacentes, aucune relation ne peut être démontrée entre l'utilisation d'IECA et de sartans d'une part, et le risque d'infection au COVID-19 (RC de 0,96 [IC à 95% 0,87 à 1,07] pour les IECA et RC de 0,95 [IC à 95% 0,86 à 1,05] pour les sartans) ou d'évolution grave du COVID-19 d'autre part (nécessité d'une ventilation mécanique ou décès) (OR de 0,91 [IC à 95% 0,69 à 1,21] pour les IECA et RC de 0,83 [IC à 95% 0,63 à 1,10] pour les sartans).
- **Cette étude a été retirée en raison d'incertitudes quant à la fiabilité des données de la source sur laquelle elle repose.** Des chercheurs américains ont recueilli les données de 8.910 patients COVID-19 admis dans 169 hôpitaux en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, et ont étudié la relation entre la prise de médicaments et la mortalité hospitalière<sup>7</sup>. 515 patients sont morts à l'hôpital. On a constaté que l'utilisation de sartans (RC de 1,23 [IC à 95% 0,87 à 1,74]) n'était pas associée à un risque plus élevé de décès à l'hôpital. Parmi les utilisateurs d'IECA, le taux de mortalité était même plus faible (RC de 0,33 [IC à 95% 0,20 à 0,54]), mais les auteurs signalent qu'aucune causalité ne peut être déduite de cette étude, du fait de sa conception observationnelle. En revanche, dans cette étude, les facteurs suivants étaient bien associés à un risque significativement accru de décès à l'hôpital : âge avancé ( $\geq 65$  ans), coronaropathie, insuffisance cardiaque, arythmie, BPCO et tabagisme.
- Dans un grand groupe hospitalier, affilié à l'Université de New York, une étude a été menée auprès de 12.594 patients testés pour le COVID-19<sup>8</sup>. 5.894 patients ont été testés positifs et 1.002 ont connu une évolution sévère (admission en soins intensifs, ventilation mécanique ou décès). Chaque patient testé positif a été apparié à un patient testé négatif, en tenant compte de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'IMC, du tabagisme, des antécédents d'hypertension, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de diabète, d'insuffisance rénale chronique et de BPCO, et de l'utilisation d'autres classes de médicaments (appariement des coefficients de propension). Que ce soit parmi les patients hypertendus ou dans l'ensemble de la population étudiée, aucune relation n'a été constatée entre l'utilisation d'IECA et de sartans et la probabilité accrue d'un test positif. La prise de ces médicaments n'a pas non plus été associée à une augmentation du risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19.

## Références

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
2. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653-9. doi:10.1056/NEJMs2005760
3. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 23 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
4. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with CVOVID-19. *Circ Res.* 2020 Apr 17 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
5. Bean MD, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi site UK acute hospital trust. *MedRxiv* 2020 Apr 11 [preprint]. doi: 10.1101/2020.04.07.20056788
6. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMoa2006923
7. **Étude retirée.** Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2007621
8. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMoa2008975
9. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMe2012924
10. Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 8, 6 May 2020. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)
11. European Medicines Agency. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. Press release 27/03/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>

Bon à savoir

## **COVID-19: la vaccination contre la tuberculose (BCG) ou contre la rougeole-rubéole-oreillons (RRO) a-t-elle un effet protecteur contre le COVID-19 ? Peut-être une piste intéressante, mais aucune preuve.**

La rédaction du CBIP reçoit des questions concernant les communiqués annonçant que la vaccination contre la tuberculose (BCG) et la vaccination contre la rougeole-rubéole-oreillons (RRO) seraient susceptibles d'avoir un effet protecteur contre le COVID-19.

### **Pourquoi la vaccination contre le BCG suscite-t-elle de l'intérêt? <sup>1-4</sup>**

- Depuis plusieurs années, il y a des indications que la vaccination BCG a des effets non spécifiques sur le système immunitaire, et qu'elle aurait ainsi un effet protecteur contre certaines infections des voies respiratoires notamment. Ces effets n'ont toutefois pas encore été bien caractérisés et leur pertinence clinique n'est pas bien connue.
- Dans le contexte de la pandémie COVID-19, des chercheurs ont constaté que l'incidence de la morbidité et de la mortalité liées au COVID-19 était plus faible dans les pays où les enfants sont vaccinés contre la tuberculose, par rapport aux pays où ce n'est pas le cas. Ces études (qui n'ont pas encore été évaluées par des pairs) ne permettent toutefois pas de se prononcer à ce sujet, vu la forte probabilité de biais.
- Quelques études contrôlées randomisées sont actuellement en cours, dans lesquelles l'efficacité de la vaccination BCG est testée chez des professionnels de la santé en contact direct avec des patients COVID-19.
- En raison du manque de preuves, mais aussi parce que le vaccin BCG n'est disponible que de manière limitée et qu'il doit être réservé à la vaccination des enfants dans les zones à haut risque, **l'Organisation Mondiale de la Santé déconseille formellement la vaccination BCG dans le cadre du COVID-19, en dehors du contexte d'études contrôlées randomisées.**

### **Pourquoi la vaccination RRO suscite-t-elle de l'intérêt? <sup>4</sup>**

- Dans le contexte de la pandémie COVID-19, des chercheurs ont constaté qu'il existe des homologies de séquence entre des protéines du virus SARS-CoV-2 et des protéines des virus des oreillons, de la rougeole et de la rubéole. Les chercheurs constatent également que les *"groupes d'âge les plus susceptibles de ne pas avoir d'immunité induite par la vaccination RRO ont le pronostic COVID-19 le moins favorable, et que la charge de morbidité liée au COVID-19 est en corrélation avec le titre d'anticorps anti-rubéole"*. Ils concluent donc que la vaccination RRO des groupes à risque mérite des recherches plus approfondies. Cette étude n'a pas encore été examinée par des pairs et n'a pas été publiée. Il est trop tôt pour en déduire un effet clinique de la vaccination RRO dans le COVID-19, l'étude ne permettant pas de tirer des conclusions à ce sujet.
- **L'Organisation Mondiale de la Santé ne se prononce pas sur la vaccination RRO et le COVID-19, mais ici aussi, la vaccination visant à protéger contre le COVID-19 est prématurée et déconseillée.**

### **Sources spécifiques**

1. World Health Organisation (WHO) [https://www.who.int/publications-detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/publications-detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19) (12/04/20)
2. Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford. <https://www.cebm.net/covid-19/does-bcg-vaccination-protect-against-acute-respiratory-infections-and-covid-19-a-rapid-review-of-current-evidence/> (24/04/20)
3. Curtis N. et al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. The Lancet, online first (30/04/20). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31025-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31025-4/fulltext)
4. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20053207v1.full.pdf> (n'a pas été publié dans une revue, ni évalué par des pairs)

Bon à savoir

## COVID-19: retrait de l'étude du Lancet sur l'hydroxychloroquine et la chloroquine [mise à jour des communiqués du 26/05/20 et du 28/05/20]

### Mise à jour du 05/06/20

L'étude publiée dans le *Lancet* du 22 mai sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine, qui semblait démontrer un manque d'efficacité et suggérer une mortalité accrue et davantage d'arythmies chez les patients hospitalisés, est retirée : voir le site Web du *Lancet* (04/06/20). Nous avons abordé cette étude dans le « Bon à savoir » du 26 mai (voir ci-dessous).

Les chercheurs chargés de réaliser un *peer reviewing* indépendant de l'étude et de la base de données sur laquelle l'étude est basée (Surgisphere) signalent qu'ils n'ont pas obtenu les données nécessaires, et qu'une révision par les pairs n'est donc pas possible. La véracité de l'étude ne peut plus être garantie. Le point de vue du CBIP reste toutefois le même, à savoir que l'utilisation de l'HCQ ou de la CQ ne se justifie que dans le cadre d'études rigoureuses, randomisées et contrôlées.

Entre-temps, l'Organisation mondiale de la santé a décidé de poursuivre à nouveau le bras hydroxychloroquine de l'étude *Solidarity*, qui avait été temporairement interrompu (voir ci-dessous). L'étude *Solidarity* et d'autres études randomisées en cours devraient permettre, espérons-le, de mieux comprendre la place de l'HCQ dans le traitement du COVID-19.

Le *New England Journal of Medicine* retire également une étude basée sur la même base de données (Surgisphere) : voir le site Web du NEJM (04/06/20). Cette étude, rapportant des données sur les IECA et les sartans, a été discutée dans notre communiqué « Bon à savoir » du 12 mai 2020. Ce « Bon à savoir » a également été mis à jour.

Le retrait de ces deux articles doit nous rendre vigilants quant au risque de perte de qualité lié à l'accélération du *peer reviewing* et à la publication d'articles sous la pression du temps, en cette période de pandémie de coronavirus, même dans les grandes revues médicales.

### Mise à jour 28/05/20:

Suite aux résultats de l'étude publiée dans *The Lancet* (voir notre communiqué ci-dessous) **Sciensano** limite l'utilisation de l'**hydroxychloroquine** chez les patients COVID-19 hospitalisés à l'utilisation exclusive dans le cadre d'études cliniques. L'usage en dehors de ce cadre est déconseillé [voir Procédure pour hôpitaux et spécialistes > "Traitement de patients hospitalisés" (version la plus récente (en anglais) du 26/05/2020)]. La **chloroquine** ne faisait de toute façon pas partie des options thérapeutiques mentionnées en Belgique.

Sciensano annonce aussi qu'un **groupe de travail** a été mis en place pour formuler des recommandations sur la prise en charge des patients COVID-19 **en première ligne**, sous la coordination du "Groupe de Travail Développement Recommandations de Bonne Pratique Première Ligne" (un consortium de développeurs de guides de pratique clinique, financé par l'INAMI), et il est prévu qu'une première partie de la recommandation sera prête d'ici octobre 2020.

### Notre communiqué Bon à savoir du 26/05/20:

**The Lancet (22/05/20)**<sup>1</sup> a publié les résultats d'une vaste étude observationnelle multinationale "en conditions réelles" menée auprès de patients COVID-19 hospitalisés. Les patients recevant de l'hydroxychloroquine (HCQ) ou de la chloroquine (CQ), éventuellement en combinaison avec un macrolide, ont été comparés aux patients n'en ayant pas reçu. Dans cette étude, ces médicaments ne sont associés à aucun bénéfice chez les patients traités, mais sont au contraire associés à une **augmentation de la mortalité hospitalière et de l'incidence des arythmies ventriculaires** (voir plus loin pour quelques détails de l'étude). Même si, en tant qu'étude observationnelle, cette étude ne permet pas de prouver une relation causale pour ces événements indésirables, il s'agit néanmoins d'un signal sérieux.



Cette étude publiée dans *The Lancet* a incité l'Organisation mondiale de la santé à interrompre temporairement le bras hydroxychloroquine de l'étude Solidarity, une étude contrôlée et randomisée évaluant l'efficacité de quatre traitements dans le COVID-19. Ceci dans l'attente d'une analyse des résultats intermédiaires. En Belgique, la place de l'HCQ chez les patients COVID-19 hospitalisés est en cours de révision par Sciensano; nous vous renverrons au site Web de Sciensano dès que les recommandations révisées seront disponibles.

L'AFMPS rappelle également, suite à l'étude publiée dans *The Lancet*, les risques liés à la CQ et à l'HCQ (communiqué du 25/05/20).

Cette étude ne nous apprend rien sur les **patients COVID-19 traités à domicile ou dans une maison de repos et de soins**. Pour ces patients, les recommandations restent inchangées: **l'utilisation d'HCQ ou de CQ à domicile ou dans les maisons de repos et de soins n'est pas justifiée** car il n'y a aucune preuve d'efficacité alors que les risques sont réels, et la surveillance (notamment cardiaque) n'est pas possible dans ce contexte. [En ce qui concerne l'HCQ, voir aussi nos BâS du 22/04/20 et du 16/04/20].

### Conclusion du CBIP:

L'utilisation de l'HCQ ou de la CQ ne peut se justifier que dans le cadre d'études rigoureuses, contrôlées et randomisées. Les macrolides n'ont pas de place dans le traitement du COVID-19 [voir aussi BâS du 16 avril 2020].

### Quelques détails sur l'étude dans *The Lancet*

- L'étude publiée dans *The Lancet* s'appuie sur un registre international ("*The Surgical Outcomes Collaborative Surgisphere Corporation*") rassemblant des données "en conditions réelles", validées au maximum, de patients COVID-19 provenant de 671 hôpitaux sur 6 continents (principalement en Amérique du Nord; période du 20/12/2019 au 14/04/2020). Sur un total de 98.262 patients COVID-19 hospitalisés, 2.230 ont été exclus, soit parce qu'ils prenaient du remdesivir (un antiviral expérimental), soit parce que la CQ ou l'HCQ avait été initiée pendant qu'ils étaient sous ventilation artificielle, soit parce que la CQ ou l'HCQ avait été initiée plus de 48 heures après le diagnostic de COVID-19.
- Les données de 14.888 patients chez lesquels un traitement par HCQ ou CQ, ou HCQ + macrolide ou CQ + macrolide, avait été initié **dans les 48 heures suivant le diagnostic de COVID-19**, ont été comparées aux données de 81.144 patients n'ayant pas reçu ces médicaments. Les macrolides utilisés étaient l'azithromycine ou la clarithromycine.
- Les principaux critères d'évaluation étaient la mortalité hospitalière et l'apparition d'arythmies ventriculaires. D'autres critères d'évaluation étaient la progression vers la ventilation artificielle et la durée d'hospitalisation.
- Après ajustement selon l'âge, le sexe, la race ou l'origine ethnique, la comorbidité (notamment obésité, maladie cardio-vasculaire, maladies pulmonaires, diabète) et la gravité du COVID-19 au début de l'étude, l'analyse montre:

- une incidence plus élevée de mortalité hospitalière chez les patients traités: 16,4% à 23,8%, selon le groupe de médication (HCQ, CQ, ou combinaison avec un macrolide) contre 9,3% chez les patients témoins, avec des rapports de hasards allant de 1,3 [IC à 95% de 1,2 à 1,5] à 1,5 [IC à 95% de 1,4 à 1,5];

- une incidence plus élevée d'arythmies ventriculaires "de novo" chez les patients traités : 4,3% à 8,1%, selon le groupe de médication (HCQ, CQ, ou combinaison avec un macrolide) contre 0,3% chez les patients témoins, avec des rapports de hasards allant de 3,6 [IC à 95% de 2,8 à 4,6] à 5,1 [IC à 95% de 4,1 à 6].

- Aucun bénéfice n'a été observé dans les groupes traités sur les critères d'évaluation "nécessité d'une ventilation artificielle" et "durée d'hospitalisation".

- En raison de sa conception observationnelle, cette étude ne permet pas de prouver la présence d'un rapport causal entre les associations observées, ni de déterminer si la mortalité plus élevée était due aux arythmies ventriculaires. Se pourrait-il par exemple que l'on ait mis sous CQ ou sous HCQ les patients les plus malades - c'est-à-dire ceux dont le pronostic était moins bon et qui présentaient un risque plus élevé d'effets indésirables ? Il n'y avait pas de données sur l'intervalle QT ni sur le type

d'arythmie ventriculaire (s'agissait-il de torsades de pointes p.ex.?). Selon les auteurs d'un *Commentaire se rapportant à l'étude*<sup>2</sup>, l'augmentation de la mortalité n'était probablement due qu'en partie aux propriétés arythmogènes de la CQ et de l'HCQ: le nombre de décès supplémentaires était beaucoup plus élevé que le nombre d'arythmies ventriculaires. Le risque de décès ne dépendait pas, contre toute attente, de la combinaison avec les macrolides, qui ont également des propriétés arythmogènes. Selon les auteurs du *Commentaire*, les propriétés antivirales et immunomodulatrices de la CQ et de l'HCQ pourraient aggraver la sévérité du COVID-19 chez certains patients, ce qui pourrait expliquer la mortalité accrue.

### Sources spécifiques

1. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, online 22/05/20 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6))
2. Funck-Brentano C, Salem J-E. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *The Lancet*, online 22/05/20 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0))

Bon à savoir

## **Vaccins contre le rotavirus: utilisez le même vaccin rotavirus pour l'ensemble du schéma de vaccination**

Deux vaccins sont disponibles pour la vaccination contre le rotavirus: Rotarix® et Rotateq®. L'AFMPS souligne que le même vaccin rotavirus doit être utilisé pour l'ensemble du schéma de vaccination. Chacun de ces deux vaccins a un schéma de vaccination différent (pour Rotarix®, 2 doses au total, à au moins 4 semaines d'intervalle; pour Rotateq®, 3 doses au total, à au moins 4 semaines d'intervalle). En outre, on ne dispose pas de données sur l'immunité, la protection ou la sécurité lorsqu'un schéma n'est pas complété avec le même vaccin. Pour connaître le positionnement du vaccin contre le rotavirus, voir le Répertoire, chapitre 12.1.1.10.

Bon à savoir

## **Intervention spéciale dans le prix des contraceptifs pour les femmes de moins de 25 ans, et pour la pilule du lendemain sans limite d'âge**


Depuis mai 2004 déjà, les femmes âgées de moins de 21 ans bénéficient d'une intervention spéciale de l'INAMI pour la plupart des contraceptifs. Depuis le 1er avril 2020, cette intervention spéciale a été étendue aux femmes de moins de 25 ans. Pour la pilule du lendemain, cette intervention spéciale s'applique pour toutes les femmes, sans limite d'âge. Cette mesure a pour objectif de prévenir les grossesses non désirées en améliorant l'accès aux contraceptifs. Pour plus d'informations, voir le site Web de l'INAMI.

Le montant de l'intervention spéciale n'a pas changé. Ce montant s'élève à 3 EUR par mois de protection contraceptive. Pour la pilule du lendemain, cette intervention s'élève à 9 EUR par boîte.

### **Comment est visualisée cette intervention spéciale sur notre site Web?**

Sur notre site Web, les lettres suivantes sont mentionnées au niveau des spécialités à base de contraceptifs et des pilules du lendemain.

- La lettre J: signifie qu'une intervention spéciale est prévue dans le prix du contraceptif pour les femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes, sans limite d'âge, lorsqu'il s'agit d'une pilule du lendemain.
- Les lettres aJ: signifient que le contraceptif est gratuit pour les femmes de moins de 25 ans, et pour toutes les femmes, sans limite d'âge, lorsqu'il s'agit d'une pilule du lendemain.
- Lorsque la lettre J est suivie des lettres cx, cela signifie que le contraceptif est remboursé en catégorie cx pour toutes les femmes.

Dans les tableaux comparatifs des prix sur notre site Web (cliquer sur le symbole  en regard du conditionnement) figure le montant du ticket modérateur.

Bon à savoir

## **Souhaitez-vous encore recevoir une version imprimée du Répertoire en 2021?**

Vous êtes médecin, pharmacien ou dentiste? Si oui, vous avez reçu au mois de mai, comme d'habitude, la version imprimée du *Répertoire Commenté des Médicaments*, édition 2020, dans votre boîte aux lettres.

Attention: **à partir de 2021**, l'envoi de la version imprimée du *Répertoire Commenté des Médicaments* aux médecins, pharmaciens et dentistes **ne sera plus automatique, mais se fera uniquement sur demande.**

Souhaitez-vous, en tant que médecin, pharmacien ou dentiste, **continuer à recevoir un exemplaire imprimé** à l'avenir? **Alors faites-le nous savoir en prenant deux minutes pour remplir le formulaire suivant: [www.cbip.be/fr/rep2021](http://www.cbip.be/fr/rep2021).**

Ou souhaitez-vous au contraire nous faire savoir que vous ne désirez plus recevoir de version imprimée mais que vous préféreriez être tenu(e) informé(e) par d'autres canaux? C'est tout à fait possible aussi!

Faites-nous connaître vos préférences en remplissant le formulaire suivant: [www.cbip.be/fr/rep2021](http://www.cbip.be/fr/rep2021).

Le Répertoire Commenté des Médicaments reste bien entendu disponible à tout moment sous sa forme électronique, mise à jour chaque semaine, via notre site Web: [www.cbip.be](http://www.cbip.be).

Les établissements scolaires et autres seront contactés, comme toujours, afin de leur permettre de commander le nombre d'exemplaires souhaités. Les étudiants pourront continuer à se procurer un exemplaire par l'intermédiaire du département responsable de la faculté ou de l'école ou haute école.

## Informations récentes mai 2020

### Nouveautés en première ligne

- chloramphénicol
- drospirénone
- ertugliflozine
- ertugliflozine + metformine
- ertugliflozine + sitagliptine

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- algeldrate
- buséréline
- méloxicam injectable
- tolcapone
- vaccin contre Haemophilus influenzae type b

### Autres modifications

- dénosumab

▼: 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).

### Nouveautés en première ligne


#### chloramphénicol collyre (Chloramphénicol® Théa)

**Positionnement et commentaire du CBIP:** Le chloramphénicol (Chloramphénicol® Théa, chapitre 16.1.2.) sous forme de collyre est de nouveau sur le marché belge. Il est indiqué selon le RCP chez les adultes et les enfants pour le traitement des affections bactériennes oculaires ne réagissant pas aux antibiotiques ordinaires ou lorsque les germes y sont résistants.

Selon la BAPCOC, les antibiotiques ophtalmiques peuvent être envisagés en cas de problèmes graves, chez les porteurs de lentilles de contact, ou sans amélioration après 3 à 4 jours de rinçage à l'eau (voir chapitre 11.5.7.1). Lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire, le chloramphénicol reste un anti-infectieux ophtalmique de premier choix.

#### drospirénone (Slinda®)

[Texte mis à jour le 7/7/2020, erratum publié le 7/7/20]

**Indication:** la drospirénone (Slinda® , chapitre 6.2.2.1) est maintenant disponible en monothérapie comme progestatif à usage contraceptif, selon un schéma continu 24 + 4.

**Commentaire du CBIP:** Les progestatifs en monothérapie peuvent être un bon choix de contraception, en particulier en cas d'allaitement, de contre-indications ou d'effets indésirables des estrogènes. La drospirénone semble présenter une efficacité contraceptive comparable au désogestrel, mais elle est nettement plus chère. Il n'existe pas d'études comparant la drospirénone seule aux associations oestroprogestatives ou à d'autres méthodes de contraception. Son profil de sécurité est jusqu'à présent rassurant concernant le risque thrombo-embolique, mais on manque encore de recul d'utilisation.

- La drospirénone est un progestatif dérivé de la spiro lactone, déjà commercialisé en association avec l'éthinylestradiol comme estroprogestatif à usage contraceptif. Elle est proposée maintenant en monopréparation comme progestatif à usage contraceptif. La drospirénone est proposée selon un schéma 24 + 4 (24 comprimés actifs et 4 placebos), sans interruption entre les plaquettes. Ce schéma est différent de celui proposé jusqu'à présent pour les progestatifs utilisés comme contraception

(également en prise continue, mais avec 28 comprimés actifs).

## Efficacité

- La drospirénone a été évaluée dans des études sans groupe contrôle ou en comparaison avec le désogestrel et a obtenu des indices de Pearl compris entre 0,73 et 2,9. L'indice de Pearl correspond au nombre de grossesses pour 100 femmes utilisant une contraception pendant un an. Il est de l'ordre de 0,3 pour les formes orales (données groupées pour les associations estroprogestatives et les progestatifs seuls dans des revues systématiques).<sup>1,2</sup>



- Deux études européennes multicentriques sur 2.000 femmes, l'une à un seul bras et l'autre versus désogestrel, ont rapporté des indices de Pearl groupés (oublis + échec de la méthode) à 0,73 pour la drospirénone et 0,52 pour le désogestrel. Les taux d'arrêt de traitement dans ces 2 études étaient de 28% et 20%, ce qui est comparable aux données antérieures pour les progestatifs en monothérapie.<sup>1,3,4</sup>
- Une étude multicentrique américaine à un seul bras sur 915 femmes de moins de 35 ans non-allaitantes a rapporté un indice de Pearl de 2,9 (IC 95% ; 1,5 à 5,1), ce qui est plus élevé que les indices de Pearl habituels des méthodes orales. Le taux d'abandon de l'étude était très élevé: 65%, dont 17% pour effets indésirables et 40% pour perte de suivi dont la raison n'est pas connue.<sup>5</sup>
- Dans une petite étude sur 130 femmes, l'inhibition de l'ovulation a été maintenue malgré des interruptions prévues au cours du cycle (aux jours 3, 6, 11 et 22 du cycle).<sup>1,3</sup>

## Innocuité

- Les contre-indications de la drospirénone sont: thrombo-embolie veineuse active, insuffisance hépatique, insuffisance rénale aiguë ou sévère 🚫, affections malignes dépendant de stéroïdes sexuels, saignements vaginaux inexpliqués.
- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: troubles de la libido, perturbation de l'humeur, céphalées, troubles gastro-intestinaux, acné, inconfort mammaire, méno-métrorragies et irrégularité menstruelle, dysménorrhée, prise de poids.
- Le risque de spotting et métrorragies sous progestatif seul est connu, surtout lors des premiers mois de traitement, et entraînerait l'arrêt de la méthode chez environ 25% des femmes.
- Une étude a évalué le profil de saignements sous drospirénone versus désogestrel. La drospirénone était administrée selon un schéma 24 + 4 et le désogestrel en continu, les deux durant 9 cycles. Le nombre de femmes présentant des saignements imprévus (critère primaire) a été moins important sous drospirénone que sous désogestrel lors des 6 premiers cycles. Cette différence n'était plus significative ensuite.<sup>5</sup>
- Le risque thrombo-embolique sous estroprogestatifs est bien connu, et est le plus important avec les progestatifs de troisième génération (désogestrel et gestodène) ainsi qu'avec la drospirénone et la cyprotérone (voir aussi Folia janvier 2013). Ce risque ne semble pas présent pour les progestatifs utilisés seuls. Les données d'étude concernant le risque thrombo-embolique pour la drospirénone utilisée seule sont rassurantes.



- Les données d'études sur plus de 20.000 cycles sous drospirénone seule n'ont pas rapporté d'événements thrombo-emboliques veineux ou artériels, embolies pulmonaires, infarctus ou AVC. 15% des femmes incluses dans les 2 études européennes et 37% dans l'étude américaine présentaient au moins un facteur de risque.<sup>3</sup>

- L'efficacité de la drospirénone peut être diminuée en cas d'usage concomitant d'inducteurs du CYP3A4. Une méthode non-hormonale doit être proposée jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement inducteur. L'usage concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 pourrait augmenter le risque d'hyperkaliémie (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- La drospirénone est à utiliser avec précaution en cas d'utilisation concomitante de médicaments pouvant augmenter le taux de potassium.<sup>1,3,6</sup>

**Posologie** 1 comprimé p.j. selon un schéma 24 + 4 (24 comprimés actifs et 4 placebos).

**Coût** 33,94 € pour 3 mois, non remboursé au 1er mai 2020.

### **ertugliflozine (Steglatro®), ertugliflozine + metformine (Segluromet®), ertugliflozine + sitagliptine (Steglujan®)**

L'**ertugliflozine** est une nouvelle gliflozine (inhibiteur du co-transporteur SGLT2), utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Elle est commercialisée en monothérapie (**Steglatro**®, chapitre 5.1.8.) et **en association avec la metformine (Segluromet**®, chapitre 5.1.10.) ou **avec la sitagliptine (Steglujan**®, chapitre 5.1.10.).

**Commentaire du CBIP:** L'ertugliflozine semble similaire en termes d'efficacité et de sécurité aux autres inhibiteurs du SGLT2, mais les comparaisons directes font défaut. Les effets de l'ertugliflozine sur les issues cardiovasculaires ne sont pas déterminés. Les bénéfices cliniques et l'innocuité à long terme ne sont pas clairs.<sup>7,8</sup> Il n'est pas prouvé que l'association d'ertugliflozine avec la metformine ou la sitagliptine soit plus efficace que chacun des composés. Le bénéfice possible en termes d'observance du traitement doit être mis en balance avec les possibilités limitées d'adaptation de la dose.

En ce qui concerne l'association ertugliflozine + sitagliptine, il s'agit ici de la première spécialité associant un inhibiteur du SGLT2, avec un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) responsable de l'inactivation des hormones incrétones.

#### **Indication selon le RCP**

L'ertugliflozine est indiquée chez les adultes diabétiques de type 2, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique:

- en monothérapie si l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée, ou en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète,
- en association avec la metformine chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète,
- en association avec la sitagliptine lorsque la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.

#### **Efficacité**

- L'efficacité de l'ertugliflozine a été étudiée dans 7 études versus placebo ou comparateur actif, incluant 4.863 patients atteints de diabète de type 2, et ayant comme critère d'évaluation principal les variations de taux d'HbA1c après 6 mois ou 1 an de traitement.
- Ces études montrent une baisse des taux d'HbA1c (%) avec des différences allant de -0.7 à -1.2 entre l'ertugliflozine (seule ou en association) et le placebo, une diminution de la pression artérielle systolique avec des différences moyennes entre l'ertugliflozine et les groupes de comparaison (placebo ou glimépiride) variant de -1,7 mmHg à -4,5 mmHg, et une réduction de poids statistiquement significative de -1,6 kg à -2,2 kg pour l'ertugliflozine (seule ou en association) versus placebo. (Voir "plus d'info" pour les détails de ces études).
- A ce jour, il n'a pas été démontré que l'ertugliflozine présente des avantages sur des critères cliniques à plus long terme tels que la réduction des événements cardiovasculaires, en contraste avec ce qui a été signalé pour certaines autres gliflozines (voir Folia novembre 2015, février 2017, août 2017 et octobre 2017).<sup>9</sup> L'efficacité et l'innocuité cardiovasculaires de l'ertugliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 sont actuellement évaluées dans le cadre de l'essai VERTIS-CV.<sup>10</sup> Le positionnement des gliflozines en cas de risque cardiovasculaire élevé a été récemment revu dans les nouvelles recommandations de traitement du diabète (voir Folia mai 2019).
- L'efficacité de l'ertugliflozine est moindre chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et est probablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère: son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. Il existe des arguments pour une protection rénale conférée par certaines gliflozines (voir Folia octobre 2019).<sup>11</sup> Aucune étude clinique portant sur



les issues rénales de l'ertugliflozine n'est publiée à ce jour.

- Une méta-analyse en réseau a montré une efficacité similaire sur l'HbA1c pour l'ertugliflozine, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Des études de comparaison directes sont manquantes.



- Les études réalisées avec l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg en monothérapie durant 6 mois chez 461 patients montrent, par rapport au placebo, des différences de taux d'HbA1c (%) de -1,0 (IC 95% : -1,2 ; -0,8) à -1,2 (IC 95% : -1,4 ; -0,9), et des différences de poids corporel (kg) de -1,8 (IC 95% : -2,6 ; -0,9) à -2,2 (IC 95% : -3,0 ; -1,3). L'ertugliflozine 15 mg a réduit la pression artérielle systolique de -3,9 mmHg contre une réduction de -2,2 mmHg pour le placebo.

- Une étude sur le taux d'HbA1c, réalisée chez 1.326 patients, évaluant l'ertugliflozine par rapport au glimépiride (un sulfamidé hypoglycémiant) en ajout à la metformine durant 1 an a montré la non infériorité de l'ertugliflozine 15 mg par jour en tant que traitement d'appoint à la metformine par rapport au glimépiride (différence d'HbA1c (%) : 0,1 (IC 95% : -0,0 ; 0,2)). Ce qui n'est pas confirmé pour l'ertugliflozine à 5 mg par jour (différence d'HbA1c (%) : 0,2 (IC 95% : 0,1 ; 0,3)). La non-infériorité est déclarée lorsque la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% bilatéral pour la différence moyenne est inférieure à 0,3%. Dans cette étude, des différences de poids corporel plus importantes ont été notées entre l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg et le glimépiride (-3,9 kg (IC95% : -4,4 ; -3,4) et -4,3 kg (IC95% : -4,8 ; -3,8)), ce qui n'est pas surprenant au vu de la prise de poids généralement associée aux sulfamidés hypoglycémiant.

- L'ertugliflozine en ajout à la metformine a été étudiée chez 621 patients durant 6 mois. L'ertugliflozine 5 mg et 15 mg fait baisser l'Hb1Ac (%) avec une différence de -0,7 (IC 95% : -0,9 ; -0,5) et de -0,9 (IC 95% : -1,1 ; -0,7) respectivement par rapport au placebo (associé à la metformine).

- Cette différence d'Hb1Ac (%) versus placebo est majorée à -1,2 (IC 95% : -1,5 ; -0,8) et -1,2 (IC 95% : -1,6 ; -0,9) pour l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg en association avec la sitagliptine ainsi qu'à un régime alimentaire et à une activité physique (étude réalisée chez 291 patients durant 6 mois).

## Innocuité

- Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions de l'ertugliflozine sont ceux des gliflozines (chapitre 5.1.8). (Voir aussi ceux de la metformine (chapitre 5.1.10.) et de la sitagliptine (chapitre 5.1.10) pour les associations respectives.)
- Les effets secondaires les plus courants ( $\geq 1/10$ ) avec l'ertugliflozine sont les mycoses génitales. L'excrétion urinaire du glucose peut être associée à un risque accru d'infections des voies urinaires. L'incidence d'infections urinaires n'est pas significativement supérieure pour l'ertugliflozine comparée au placebo.
- Des cas rares (1/1.000) d'acidocétose diabétique pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec l'ertugliflozine, tout comme pour les autres gliflozines, avec parfois un tableau clinique atypique. Les patients doivent être évalués pour les facteurs de risque avant de commencer le traitement (faible réserve de cellules bêta fonctionnelles, antécédent de pancréatite, régime pauvre en glucides, déshydratation, doses d'insuline réduites ou besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool).
- Dans une étude clinique en cours associant l'ertugliflozine au traitement existant de patients diabétiques de type 2 présentant des antécédents confirmés de maladie cardiovasculaire, une augmentation d'environ 1,2 à 1,6 fois des cas d'amputation des membres inférieurs a été observée chez les patients traités par l'ertugliflozine. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié des recommandations de sécurité concernant l'augmentation possible du risque d'amputation chez les patients traités par l'ertugliflozine.<sup>12</sup> Des cas d'amputation des membres inférieurs ont aussi été observés dans des études cliniques à long terme avec la canagliflozine.<sup>13</sup> On ignore s'il s'agit d'un effet de classe.
- Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débiter le traitement et de le faire régulièrement par la suite. L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients en insuffisance rénale modérée ou sévère 🚫. Le traitement par l'ertugliflozine doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante en dessous de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou si la CLCr reste de façon persistante en dessous de 45 mL/min.

- L'ertugliflozine ne doit pas être administrée aux patients présentant un diabète de type 1, ni aux femmes enceintes ou allaitantes.<sup>14-16</sup>

### Posologie

Ertugliflozine: dose initiale recommandée : un comprimé de 5 mg une fois p.j., pouvant être augmentée à un comprimé de 15 mg une fois p.j.

Ertugliflozine + metformine: Des comprimés d'ertugliflozine 2.5 mg /metformine 1 g et d'ertugliflozine 7,5 mg /metformine 1 g sont disponibles. La posologie recommandée est d'un comprimé deux fois p. j., n'atteignant pas la dose maximale recommandée de metformine de 3 g par jour.

Ertugliflozine + sitagliptine: dose initiale de 1 comprimé p.j. d'ertugliflozine 5 mg/sitagliptine 100 mg pouvant être augmentée à 1 comprimé p.j. d'ertugliflozine 15 mg /sitagliptine 100 mg.

### Coût

Ertugliflozine et ertugliflozine + metformine: 46 € par mois, remboursé en a !, similaire à la dapagliflozine et à l'empagliflozine.

Ertugliflozine + sitagliptine: 78 € par mois, remboursé en a !

## Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

### algedrate (Maglid®)

La spécialité à base d'**algedrate (Maglid®)**, chapitre 3.1.2.), utilisée comme antiacide n'est plus disponible. Il n'y a plus de spécialité à base d'algedrate, mais d'autres antiacides sont disponibles (voir chapitre 3.1.2.).

### buséréline (Suprefact®)

La **buséréline (Suprefact®)**, chapitre 5.3.6.1.) un analogue de la gonadoreline à administration nasale, est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de buséréline, ni de spécialité sous forme de spray nasal pour cette classe de médicament. D'autres analogues de la gonadoreline sous forme injectable ou implant s.c., sont disponibles sur le marché belge pour les mêmes indications : stimulation ovarienne en préparation à une FIV ; et endométriose et fibromes utérins.

### méloxicam injectable (Mobic® sol. inj. i.m.)

Le **méloxicam injectable (Mobic® sol. inj. i.m. 15 mg/1.5ml)**, chapitre 9.1.1.4.) est retiré du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de méloxicam en ampoule. D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) restent disponibles sous forme injectable. L'administration parentérale d'AINS n'a qu'une place limitée (p.ex. dans la prise en charge de la douleur postopératoire ou dans la colique néphrétique). Les effets indésirables gastro-intestinaux graves ne sont pas évités avec cette voie d'administration.

### tolcapone (Tasmar®)

Depuis avril, il n'y a sur le marché belge plus de spécialité à base de **tolcapone (Tasmar®)**, chapitre 10.6.3.), un inhibiteur de catéchol-O-méthyl transférase (COMT) freinant le métabolisme de la lévodopa.

### vaccin contre Haemophilus influenzae type b (Act Hib®)

Le **vaccin monovalent** à base d'un polysaccharide capsulaire conjugué d'**Haemophilus influenzae de type b (Hib) (Act Hib®)**, chapitre 12.1.2.4.) n'est plus disponible. Il n'existe plus de vaccin monovalent mais il existe un vaccin combiné contenant Hib (Voir chapitre 12.1.3.7. vaccin hexavalent), ce qui pose problème en cas de contre-indication pour d'autres composants du vaccin hexavalent.

Il sera possible d'importer l'Act Hib® de l'étranger (voir Folia septembre 2013, Prescription et délivrance de médicaments indisponibles en Belgique), mais dans ce cas le prix dépend des conditions auxquelles le pharmacien obtient le médicament, et il n'y a pas de remboursement prévu. Ce sera donc beaucoup

plus coûteux pour le patient.

La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type b fait partie du calendrier vaccinal de base des nourrissons (en utilisant le vaccin hexavalent, voir Tableau 12a.) et est préconisée pour la prévention des infections invasives provoquées par l'*Haemophilus influenzae* type b, principalement les méningites et les épiglottites. Après 2 ans, la vaccination contre Hib n'est recommandée que dans certains cas de déficiences immunitaires. En particulier chez les enfants et les adultes atteints d'asplénie (anatomique ou fonctionnelle). Une dose de rappel avec le vaccin monovalent Hib est recommandée s'ils n'ont pas été préalablement vaccinés.

## Autres modifications

### dénosumab (Prolia®)

Depuis avril 2020, la spécialité **Prolia®** (chapitre 9.5.5.) est admise au remboursement (catégorie b, chapitre IV, b<sup>1</sup>) pour les patients masculins ostéoporotiques à risque élevé de fracture.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de l'ostéoporose. Des études réalisées chez 242 hommes atteints d'ostéoporose ont montré que le dénosumab augmente la densité minérale osseuse (DMO). Les traitements étaient associés à min. 1.000 mg de calcium et min. 800 UI de vitamine D par jour. L'efficacité anti-fracturaire, qui est le paramètre clinique important, n'a pas été évaluée. La balance bénéfico-risque du dénosumab n'est pas claire. Les effets indésirables sont potentiellement graves (voir Folia janvier 2017).

## Sources

1 Slinda®, SKP.

2 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>

3 Palacios S, Regidor PA, Colli E, et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill : new data and a revue of the literature, *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020, Apr 21;1-7. doi: 10.1080/13625187.2020.1743828.

4 A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen, Kimble et al. *Contraception: X*, Volume 2, 2020, 100020 <https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020>

5 Palacios, S., Colli, E. & Regidor, P. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet* 300, 1805–1812 (2019). doi: 10.1007/s00404-019-05340-4

6 Drospirenone (Slynd) - A New Progestin-Only Oral Contraceptive, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, (2020 Feb 10) 62 (1591):18-9.

7 Ertugliflozine (steglatro® et autres) et diabète de type 2, *La revue prescrire* (2019 Dec 1) 39 (434) : 896.

8 Ertugliflozine dans le traitement du diabète de type 2, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (2018 Mai 21) 42 (1545) : 21-24.

9 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials, *Circulation* 2019;139(17):2022-2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.

10 Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* (2018 Dec) 206: 11-23. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.016.

11 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

12 EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)-Minutes of meeting on 14-17 Jan 2019, PSUSA/00010682/201806.

13 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med* June 12,2017 (doi : 10.1056/NEJMoa1611925).

14 Steglatro®, SKP.

15 Segluromet®, SKP.

16 Steglujan®, SKP.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: cause de comportements compulsifs?

Il est connu que les comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs, boulimie, hypersexualité) ne sont pas rares chez les patients traités par un agoniste de la dopamine, surtout avec le pramipexole et le ropinirole, et qu'il convient d'y être attentif [voir Folia mars 2019].

*La Revue Prescrire*<sup>1</sup> a récemment attiré l'attention sur des notifications de comportements compulsifs (jeux pathologiques, achats compulsifs) avec différents inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et la vortioxétine, un antidépresseur également doté de propriétés sérotoninergiques et récemment commercialisé en Belgique [voir Répertoire, chapitre 10.3.5.]. Ces cas, enregistrés dans les bases de données de pharmacovigilance française, européenne et de l'OMS, ont été analysés par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) français de Montpellier.



Des cas de jeux pathologiques ont été rapportés dans les bases de données européenne et/ou de l'OMS avec le citalopram (n = 29), l'escitalopram (n = 17), la fluoxétine (n = 8), la fluvoxamine (n = 1), la paroxétine (n = 36), la sertraline (n = 29) et la vortioxétine (n = 3).

Des cas d'achats compulsifs ont aussi été rapportés dans les bases de données française et/ou européenne avec le citalopram (n = 3), l'escitalopram (n = 8), la fluoxétine (n = 7), la paroxétine (n = 8), la sertraline (n = 6) et la vortioxétine (n = 3). Ces notifications ne sont pas détaillées.

Le CRPV de Montpellier mentionne aussi deux cas de patients chez qui le comportement compulsif a régressé après l'arrêt du traitement antidépresseur.

**Pour la pratique.** Il s'agit ici de notifications spontanées d'effets indésirables, avec les limites qu'on leur connaît et qui rendent impossible l'évaluation de la causalité, et la sous-notification est presque certaine. Des incidences ne peuvent pas être calculées sur base de ces notifications. Cependant, en cas d'apparition d'un comportement compulsif chez un patient traité par un ISRS ou par la vortioxétine, et après que d'autres causes aient été exclues, il faut envisager le rôle de l'antidépresseur. Il est utile de notifier au centre belge de pharmacovigilance les suspicions de cas, via [notifieruneffetindesirable.be](mailto:notifieruneffetindesirable.be).

### Source spécifique

<sup>1</sup> Antidépresseurs IRS : achats compulsifs, jeux pathologiques. *La Revue Prescrire* 2019;39:909

### 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](mailto:redaction@cbip.be))

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.