

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2020

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

### ARTICLES

Vaccination contre le pneumocoque chez l'adulte: avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé

Dans cet article, nous discutons de l'avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) sur la vaccination antipneumococcique des adultes. Nous indiquons le schéma vaccinal pour chaque groupe cible. Dans le *Commentaire du CBIP*, nous déterminons la place de la vaccination antipneumococcique chez l'adulte.

Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein: suivi sur 20 ans des études WHI (Women's Health Initiative)

L'analyse du suivi sur 20 ans des études *Women's Health Initiative* révèle un risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant suivi le traitement substitutif estroprogestatif au cours des études randomisées, et une légère réduction de ce risque chez les femmes ayant suivi le traitement avec estrogène seul.

### BON À SAVOIR

COVID-19: l'Agence européenne des médicaments (EMA) approuve l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène

COVID-19: l'OMS recommande de ne pas utiliser de corticostéroïdes pour les formes non graves de COVID-19

COVID-19 et coagulopathie: qu'en est-il des patients en ambulatoire ? [mise à jour du communiqué du 09/06/2020]

COVID-19: Hydroxychloroquine : aucun impact sur le risque d'infection lorsqu'elle est administrée à titre préventif aux soignants, et aucun bénéfice chez les patients COVID-19 gravement malades

Comment se tenir au courant et accéder à des informations indépendantes sur les médicaments?

### 80+

Le contrôle de l'hypertension artérielle chez les personnes âgées – Adaptations dans le Formulaire de soins aux Personnes Agées

Sur base de deux études épidémiologiques et les recommandations internationales récentes, la rédaction du Formulaire de soins aux Personnes Âgées propose de ne pas initier un traitement antihypertenseur chez les personnes âgées dont la tension systolique est inférieure à 150-160 mmHg et de prendre comme cible thérapeutique une tension systolique inférieure à 140-150 mmHg.

**INFORMATIONS RÉCENTES:** octobre 2020: vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, ranitidine/antihistaminiques H2, extension de l'intervention spéciale pour les contraceptifs, vaccins contre l'influenza, programme d'usage compassionnel



#### Retour sur le marché

- vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (ProQuad®)



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

- ranitidine/antihistaminiques H2: retrait définitif

### **Autres modifications**

- Extension de l'intervention spéciale pour les contraceptifs
- Modifications des modalités de remboursement et de prescription pour les vaccins contre l'influenza
- Programme d'usage compassionnel

### **PHARMACOVIGILANCE**

#### **Quinolones et atteintes valvulaires cardiaques et de l'aorte** □

Le signal d'un lien de causalité entre des atteintes de l'aorte et l'utilisation de quinolones reste incertain, mais des données récentes montrent aussi un risque possible d'atteintes valvulaires. En conclusion d'une analyse du Comité européen de pharmacovigilance (PRAC), les avertissements à ce sujet doivent être mis à jour dans les RCP.

## Ce mois-ci dans les Folia

L'association possible entre un traitement hormonal de substitution (THS) et le risque du cancer du sein est discutée à la lumière du suivi pendant 20 ans de femmes ménopausées ayant participé à l'étude *Women's Health Initiative* (WHI). Le risque du THS estroprogestatif est discuté par rapport à celui du THS avec œstrogène seul ou de l'absence de traitement.

Le Conseil Supérieur de la Santé a révisé son avis sur la vaccination antipneumococcique des adultes. Les schémas de vaccination révisés sont décrits.

Le bénéfice du traitement antihypertenseur est largement démontré et indiscutable chez la plupart des patients. Toutefois, chez les patients très âgés, les valeurs seuils pour initier un traitement et les valeurs cibles à atteindre diffèrent. Chez les personnes très âgées plus vulnérables, qui sont très souvent écartées des études cliniques, les risques associés à un objectif tensionnel trop strict sont accrus et les valeurs seuils et les cibles tensionnelles doivent être adaptées.

Chez les patients COVID-19 hospitalisés gravement malades, le bénéfice d'un traitement anticoagulant et celui de la dexaméthasone sont démontrés. Ces résultats ne peuvent pas être transposés aux patients COVID-19 (ambulatoires ou hospitalisés) atteints de formes peu sévères de la maladie. Chez ces derniers, le risque de thrombose est beaucoup moindre et un traitement anticoagulant n'est le plus souvent pas indiqué. Dans ces formes peu sévères, la dexaméthasone n'est pas non plus indiquée et les corticostéroïdes pourraient même augmenter le risque de complications. L'OMS recommande de ne pas traiter avec des corticostéroïdes les patients COVID-19 non gravement malades.

## Vaccination contre le pneumocoque chez l'adulte: avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé

Le Conseil Supérieur de la Santé a révisé son avis sur la vaccination antipneumococcique des adultes: Avis 9562 (juillet 2020).<sup>1</sup> Dans ce qui suit, nous abordons les points suivants.

- les principaux changements,
- les schémas de vaccination,
- et proposons un "Commentaire du CBIP".

Pour la vaccination antipneumococcique des adultes, deux types de vaccins sont disponibles: un vaccin polysaccharidique non conjugué à 23 valences (avec polysaccharides de 23 sérotypes pneumococciques): PPV23; Pneumovax 23®) et un vaccin polysaccharidique conjugué à 13 valences (avec polysaccharides de 13 sérotypes pneumococciques, conjugués à une protéine porteuse: PCV13; Prevenar 13®).

### Les principaux changements apportés à l'avis du CSS

- Le **diabète** et les **maladies neuromusculaires avec risque de pneumopathie par fausse déglutition** (N.D.L.R. : SLA ou maladie de Parkinson p.ex.) sont ajoutés à la liste des maladies chroniques qui constituent une **indication** pour la vaccination antipneumococcique.



#### Voici les groupes cibles actuels pour la vaccination antipneumococcique chez l'adulte:

- **adultes présentant un risque accru d'infection pneumococcique à évolution grave (16-85 ans):**
  - patients immunodéprimés (voir Avis CSS 9158 (2019)),
  - patients présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle,
  - patients présentant une drépanocytose ou une hémoglobinopathie,
  - patients présentant une fuite du liquide céphalo-rachidien, ou porteurs d'un implant cochléaire;
- **adultes présentant un risque moins accru que le groupe précité:**
  - adultes présentant une comorbidité (50-85 ans):
    - affection chronique cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale,
    - maladies neuromusculaires chroniques avec risque de pneumopathie par fausse déglutition (N.D.L.R. : SLA ou maladie de Parkinson p.ex.) (*nouveau*),
    - diabète (*nouveau*),
    - abus d'alcool, tabagisme;
  - adultes en bonne santé de 65 à 85 ans.
- Au-delà de l'âge de 85 ans, la vaccination antipneumococcique n'est plus recommandée en principe (manque de données d'efficacité).

- Modifications du schéma vaccinal pour le **groupe cible "adultes en bonne santé de 65 à 85 ans"**.
  - L'intervalle entre les injections d'une dose de PCV13 puis d'une dose de PPV23, est maintenant de "minimum 1 an", au lieu de "minimum 8 semaines" auparavant.



- La prolongation de l'intervalle entre le PCV13 et le PPV23 est argumentée comme suit dans l'avis du CSS : *"Un intervalle d'au moins 8 semaines est pris en compte entre la vaccination au moyen du PCV13 et du PPV23. Chez les adultes en bonne santé âgés de 65 ans ou plus, l'intervalle entre le PCV13 et le PPV23 peut être prolongé jusqu'à 1 an au moins, car une meilleure réponse en anticorps secondaires est induite, les effets indésirables locaux sont moins nombreux lors de la deuxième administration du vaccin et le risque d'infections à pneumocoque par rapport à la population à haut risque et/ou atteinte de comorbidités est moindre, de sorte que l'extension au PPV23 peut se faire moins rapidement."*

- Chez les adultes présentant un risque accru d'infection pneumococcique à évolution grave, et chez les adultes présentant une comorbidité, l'intervalle entre les deux administrations reste de "minimum 8 semaines" avec l'argumentation suivante dans l'avis du CSS: *"Afin de générer et d'élargir au mieux et au plus vite la protection des adultes exposés à un risque accru d'infections à pneumocoque et des adultes atteints d'une comorbidité, un intervalle de vaccination d'au moins 8 semaines entre le PCV13 et le PPV23 est recommandé dans ces groupes."*

- Comme schéma vaccinal alternatif, "1 dose unique de PPV23" est proposée.



- Le schéma alternatif "1 dose unique de PPV23" n'est pas un premier choix selon le CSS. Voici ce qu'en dit le CSS: *"Si l'on choisit de n'administrer qu'un seul vaccin antipneumococcique, l'utilisation du PPV23 est recommandée afin d'offrir la protection la plus large."*

- Modifications du schéma vaccinal pour le **groupe cible "adultes de 50 à 85 ans présentant une comorbidité"**.
  - Une **vaccination de rappel** est désormais **recommandée** (1 dose unique de PPV23, 5 ans après la primovaccination). Chez les personnes présentant une comorbidité sous-jacente **grave**, il est même recommandé de revacciner tous les 5 ans (1 dose de PPV23).

Il n'y a pas de changement dans le schéma vaccinal pour le groupe cible "adultes de 16 à 85 ans présentant un risque accru d'infection pneumococcique à évolution grave".

## Les schémas de vaccination, tenant compte de l'avis révisé du CSS

- **Adultes présentant un risque accru d'infection pneumococcique à évolution grave (16-85 ans)**
  - Primovaccination: 1 dose de PCV13, suivie après au moins 8 semaines d'une dose de PPV23.
  - Si la personne a déjà été vaccinée avec le PPV23 dans le passé: 1 dose unique de PCV13, au moins 1 an après la dernière dose de PPV23.
  - Vaccination de rappel: 1 dose de PPV23 tous les 5 ans.
- **Adultes présentant une comorbidité (50 à 85 ans):**
  - Primovaccination: 1 dose de PCV13, suivie après au moins 8 semaines d'une dose de PPV23.
  - Si la personne a déjà été vaccinée avec le PPV23 dans le passé: 1 dose unique de PCV13, au moins 1 an après la dernière dose de PPV23.
  - Vaccination de rappel:
    - 1 dose unique de PPV23, 5 ans après la primovaccination (*nouveau*);
    - En cas de comorbidité sous-jacente **grave**: 1 dose de PPV23 tous les 5 ans (*nouveau*).
- **Adultes en bonne santé (65 à 85 ans)**
  - Primovaccination:
    - schéma préférentiel: 1 dose de PCV13, suivie après au moins 1 an d'une dose de PPV23 (*nouveau*);
    - schéma alternatif: 1 dose de PPV23 (*nouveau*).
  - Si la personne a déjà été vaccinée avec le PPV23 dans le passé: 1 dose unique de PCV13, au moins 1 an après la dernière dose de PPV23.
  - Vaccination de rappel: non recommandée.

## Commentaire du CBIP

- La vaccination avec le **vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valences (PCV13)** protège contre la pneumonie acquise en communauté (CAP) et contre les infections invasives à pneumocoques (étude CAPITA, menée chez des plus de 65 ans immunocompétents, voir Folia d'octobre 2015). Les preuves d'un effet protecteur contre la CAP et contre les infections invasives à pneumocoques avec le **vaccin polysaccharidique non conjugué à 23 valences (PPV23)** sont plus limitées et les résultats sont divergents, en particulier en ce qui concerne la protection contre la CAP.
- La protection des vaccins antipneumococciques **n'est que partielle** et uniquement dirigée **contre les types de pneumocoques présents dans le vaccin**. De plus, aucun bénéfice n'a été démontré en ce qui concerne la mortalité liée aux infections à pneumocoques, ni en ce qui concerne l'incidence de la CAP quelle qu'en soit la cause.
- On ne dispose toujours pas de preuves rigoureuses en ce qui concerne la protection du PCV13 et du PPV23 chez les **patients présentant une comorbidité importante et chez les "patients à risque élevé"** (p.ex. les patients immunodéprimés ou présentant une asplénie). Les "patients à risque élevé" restent toutefois le groupe cible prioritaire pour la vaccination, même si la réponse immunitaire et la durée de protection pourraient être moindres. Dans les autres groupes cibles, et en particulier chez les plus de 65 ans en bonne santé, la décision de vacciner doit reposer sur une évaluation du bénéfice en fonction des risques et du coût, mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires pour une telle évaluation.
- Le PCV13 et le PPV23 couvrent toujours une (grande) partie des souches responsables des infections invasives à pneumocoques chez les adultes de plus de 50 ans en Belgique: respectivement 30% et 74% des cas, selon les chiffres de 2018 (voir Avis du CSS pour les détails). Un suivi épidémiologique reste important étant donné qu'un glissement des souches pathogènes et une augmentation des infections par des sérotypes qui ne sont pas présents dans les vaccins ont été rapportés ("remplacement de sérotype").
- Le fait qu'une personne a été vaccinée ne doit jamais être une raison pour ne pas initier un traitement en cas de suspicion d'une infection à pneumocoque.

#### Note.

- En Communauté flamande, on prévoit de mettre à disposition gratuitement le vaccin Pneumovax 23®, dans le courant de l'automne 2020, pour la vaccination des résidents de maisons de repos et de soins: voir <https://www.vaccinnet.be>, situation au 13/11/20).
- Une "indisponibilité temporaire" de Pneumovax 23® a été annoncée par l'Agence belge des médicaments (AFMPS) (depuis le 24/09/20, et prévue jusqu'au 08/01/2021).

#### Sources spécifiques

1 Vaccination antipneumococcique / adultes. Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Avis 9562, juillet 2020. Sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9562-vaccination-antipneumococcique-adultes>

## Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein: suivi sur 20 ans des études WHI (Women's Health Initiative)

Il n'est toujours pas clair si le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause augmente le risque de cancer du sein. Récemment, les résultats ont été publiés d'une analyse de suivi sur 20 ans de deux études randomisées qui avaient été interrompues prématurément en 2002 et 2004 en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif. Cette analyse de suivi montre, sur 20 ans, un risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant reçu le traitement substitutif estroprogestatif au cours des études randomisées, et un risque légèrement plus faible chez les femmes ayant reçu l'estrogène seul. Il ressort généralement des études non randomisées à ce sujet que tant le traitement substitutif estroprogestatif que le traitement substitutif avec estrogène seul sont associés à un risque accru de cancer du sein (bien que l'augmentation de ce risque soit moins prononcée avec l'estrogène seul).

De nombreuses incertitudes subsistent quant aux risques liés à un traitement hormonal de substitution (THS), en particulier concernant l'association possible entre le THS et un risque accru de cancer du sein et du taux de mortalité qui y est associé. Une étude a été publiée récemment à ce sujet dans le JAMA (28 juillet 2020)<sup>1</sup>. La publication du JAMA traite du suivi sur 20 ans de 2 études randomisées menées chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, dans le cadre de la *Women's Health Initiative* (WHI).



### Plus d'infos concernant les définitions et les abréviations

- **Rapport de hasards (RH)** ou *hazard ratio (HR)*: il s'agit du rapport entre le taux de risque (risque d'un effet indésirable, par exemple le cancer du sein, par unité de temps) dans un groupe traité (p.ex. THS) et le taux de risque dans le groupe témoin (p.ex. placebo). Par exemple, un rapport de hasards de 2 signifie qu'à tout moment, une personne du groupe traité a deux fois plus de risque de présenter l'effet indésirable qu'une personne du groupe témoin.
- **Intervalle de confiance à 95% (IC à 95%)**: indique la fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle la valeur réelle du RH se situe avec une probabilité de 95%. Si 1 se situe dans cet intervalle de confiance, la valeur trouvée n'est pas statistiquement significative. Les valeurs extrêmes de l'intervalle de confiance indiquent le degré de précision de l'estimation de la valeur réelle (plus l'IC est étroit, plus l'estimation est précise).

### Les études WHI (*Women's Health Initiative*)

À l'époque, ces études randomisées avaient révélé une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein avec le THS composé d'un estrogène + un progestatif, et une réduction du risque avec le THS composé d'un estrogène seul (réduction juste en dessous du seuil de signification statistique).



- **L'une des études WHI** incluait 16.608 femmes non hystérectomisées, randomisées entre une association d'estrogènes conjugués (0,625 mg p.j.) + acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg p.j.) et un placebo (JAMA 2002). L'analyse de cette étude randomisée révélait une diminution du risque de fractures de la hanche et du risque de cancer colorectal, mais une augmentation du risque cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire et du risque d'embolie pulmonaire, ainsi qu'un risque accru de cancer du sein invasif. Pour le cancer du sein, le rapport de hasards (RH) était de 1,26 (IC à 95%: 1,00 à 1,59), ce qui correspond à 8 cas de cancer du sein en plus sur 10.000 années-patients. Le rapport bénéfique/risque ayant été jugé négatif, l'étude a été interrompue prématurément en 2002, après en moyenne 5,2 ans [voir Folia novembre 2002 et octobre 2003].

- **L'autre étude WHI** incluait 10.739 femmes hystérectomisées, randomisées entre un traitement avec des estrogènes conjugués (0,625 mg par jour) et un placebo (JAMA 2004). L'étude révélait une réduction du risque de fracture de la hanche, mais une augmentation du risque cérébro-vasculaire. On a constaté une réduction de l'incidence du cancer du sein, avec un RH de 0,77 (IC à 95%: 0,59 à 1,01), ce qui correspond à 7 cas de cancer du sein en moins sur 10.000 années-patients. Cette réduction du risque de cancer du sein était tout juste non significative d'un point de vue statistique. L'étude a été arrêtée en 2004 pour des raisons de sécurité, après en moyenne 7 ans [voir Folia février 2007].

- Le faible taux de mortalité par cancer du sein dans les deux études ne permettait pas d'analyse statistique à ce sujet.

## L'analyse de la période de suivi après 20 ans

Dans les années qui ont suivi la publication des données randomisées des études WHI et donc l'arrêt du traitement médicamenteux (2002 et 2004), les femmes ont fait l'objet d'un suivi en termes de risque de cancer du sein, et plusieurs analyses ont confirmé ce qui avait été constaté lors de l'arrêt des études randomisées. Le JAMA (28 juillet 2020)<sup>1</sup> vient de publier les résultats du suivi pendant environ 20 ans après l'arrêt des études randomisées. Il convient de noter qu'environ 4% des femmes ont suivi un THS durant les années qui ont suivi l'arrêt des études randomisées.

Les auteurs résument les résultats de leur analyse comme suit.

- **Estrogène + progestatif.** L'incidence du cancer du sein sur 20 ans était statistiquement significativement plus élevée chez les femmes qui avaient reçu le THS estroprogestatif pendant l'étude randomisée, par rapport aux femmes ayant appartenu au groupe placebo. En termes de mortalité liée au cancer du sein, on n'a pas observé de différence statistiquement significative.
- **Estrogène seul.** L'incidence du cancer du sein et de la mortalité liée au cancer du sein sur 20 ans était statistiquement significativement plus faible chez les femmes ayant reçu le THS avec estrogène seul pendant l'étude randomisée, par rapport aux femmes ayant appartenu au groupe placebo.



- **Estrogène + progestatif.** Par rapport au placebo, l'incidence du cancer du sein après 20 ans était statistiquement significativement plus élevée : 584 cas/8.506 femmes (6,8%) contre 447 cas/8.102 femmes (5,5%) (RH 1,28 ; IC à 95% : 1,13 à 1,45, ce qui correspond à 9 cas de cancer du sein en plus sur 10.000 années-patients). En termes de mortalité liée au cancer du sein, on n'a pas observé de différence statistiquement significative : 71 décès/8.506 femmes (0,83%) contre 53 décès/8.102 femmes (0,65%) (RH 1,35 ; IC à 95% : 0,94 à 1,95).

- **Estrogène seul.** Par rapport au placebo, l'incidence du cancer du sein après 20 ans était statistiquement significativement plus faible : 238 cas/5.310 femmes (4,4%) contre 296 cas/5.429 femmes (5,4%) (RH 0,78 ; IC à 95% : 0,65 à 0,93), ce qui correspond à 7 cas de cancer du sein en moins sur 10.000 années-patients. La mortalité liée au cancer du sein était également statistiquement significativement plus faible : 30 décès/5.310 femmes (0,56%) contre 46 décès/5.429 femmes (0,84%) (RH 0,60 ; IC à 95% : 0,37 à 0,97), ce qui correspond à 2 cas en moins de décès lié au cancer du sein sur 10.000 années-patients.

Les auteurs de l'analyse du suivi sur 20 ans des deux études randomisées signalent que leurs résultats



concernant le traitement à base d'estrogène seul diffèrent des résultats d'une méta-analyse récemment publiée d'études observationnelles prospectives (donc non randomisées), et des résultats d'une nouvelle analyse de la *Million Women Study* (toutes deux abordées dans les Folia de novembre 2019). En effet, dans ces études non randomisées, le THS avec estrogène seul était lui aussi associé à un risque accru de cancer du sein, même si l'augmentation du risque était moins prononcée qu'avec le THS estroprogestatif. Selon les auteurs de l'analyse du suivi sur 20 ans, cette divergence pourrait notamment s'expliquer par les différences au niveau de l'âge auquel est débuté le THS (âge moyen plus élevé dans les études randomisées), l'intervalle entre la ménopause et le début du THS, ou la fréquence du dépistage mammographique (et donc de la probabilité de détecter un cancer du sein).

## L'éditorial accompagnant l'analyse du suivi sur 20 ans

L'analyse du suivi sur 20 ans soulève plusieurs questions, qui sont approfondies dans l'éditorial<sup>2</sup> correspondant. Les auteurs de l'éditorial soulignent que même avec ces nouvelles informations, la décision de mettre en place ou non un THS à long terme reste une décision complexe, même chez les femmes qui, ayant été hystérectomisées, peuvent être traitées avec un estrogène seul.



L'éditorial aborde un certain nombre de questions soulevées par l'analyse.

- La très faible observance thérapeutique dans les études randomisées WHI : dans l'étude sur le THS estroprogestatif p.ex., 42% des patientes ont arrêté le traitement étudié de manière précoce.
- La divergence, concernant le THS avec estrogène seul, entre les résultats du suivi de l'étude WHI dont il est question ici (réduction – bien que modeste – du risque de cancer du sein) et les résultats des études non randomisées (augmentation du risque de cancer du sein).
- La question de savoir comment le fait d'avoir pris des hormones pendant quelques années, peut encore, 20 ans après, influencer le risque de cancer du sein et de la mortalité qui y est associée.
- L'importance que pourrait peut-être avoir la modeste réduction du taux de mortalité observée avec l'estrogène seul au niveau de la population.
- Le fait que les indications adéquates du THS restent difficiles à définir, même avec ces nouvelles informations. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée concernant l'effet du THS sur le risque de cancer du sein chez les femmes présentant des facteurs de risque de cancer du sein, par exemple une prédisposition génétique. D'autres éléments sont également à prendre en compte, outre le risque de cancer du sein, dans la décision de mettre en place ou non un THS à long terme, tels que le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de thromboembolie.

## Commentaires du CBIP

En quoi ces nouvelles données influencent-elles ce que nous avons déjà écrit à ce sujet dans les Folia? Dans les Folia de novembre 2019, nous abordions le suivi d'études observationnelles, donc non randomisées, publié dans le *Lancet* d'août 2019. Dans cet article des Folia, le CBIP émettait l'avis suivant: *"Le CBIP est d'avis que le THS peut avoir une place comme traitement à court terme (< 1 an) des troubles gênants liés à la ménopause. Cette décision doit être prise en consultation avec la patiente et la nécessité de continuer le traitement doit être évaluée régulièrement. [...] Si le THS est envisagé sur une longue période (> 1 an et certainement > 5 ans), par exemple en prévention de l'ostéoporose, le rapport bénéfice/risque doit être discuté avec la patiente : celle-ci doit être clairement informée du risque accru de cancer du sein (et de thromboembolie)."* Cette mise en garde a été rappelée dans les Folia de février 2020. Les résultats du suivi sur 20 ans des études WHI ne changent pas cet avis du CBIP.

### NOTE

- Les produits de THS utilisés dans ces études ne sont plus ceux qui sont utilisés aujourd'hui en Belgique dans le cadre du THS.
- Il convient de rappeler que l'option "estrogène seul" ne peut être envisagée que chez les femmes ayant subi une hystérectomie, étant donné que l'utilisation d'estrogènes sans progestatif entraîne une

hyperplasie de l'endomètre et un risque accru de cancer de l'endomètre.

- Dans les Folia d'août 2020, nous mentionnons les recommandations du PRAC (le Comité de pharmacovigilance de l'EMA, l'Agence européenne des médicaments) concernant le renforcement, dans les RCP, des mises en garde contre les risques liés au THS en termes de cancer du sein. Ces recommandations du PRAC s'appuient sur les données susmentionnées d'études non randomisées.

## Sources spécifiques

**1** Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324:369-80 (doi: 10.1001/jama.2020.9482)

**2** Minami CA en Freedman RA. Menopausal Hormone Therapy and Long-term Breast Cancer Risk. Further Data From the Women's Health Initiative Trials. Editorial. *JAMA* 2020;324:347-8 (doi: 10.1001/jama.2020.9620)

Bon à savoir

## COVID-19: l'Agence européenne des médicaments (EMA) approuve l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène

Ce 18 septembre, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a donné son feu vert à l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients COVID-19 nécessitant un apport supplémentaire en oxygène.<sup>1</sup>

- L'EMA approuve la dexaméthasone comme option thérapeutique dans le COVID-19 chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui nécessitent une supplémentation en oxygène (par ventilation artificielle ou non). La dose est de 6 mg p.j. pendant 10 jours, aussi bien pour l'administration par voie orale que par voie intraveineuse.
- La décision de l'EMA fait suite à l'analyse des résultats de l'étude RECOVERY sur la dexaméthasone. L'étude RECOVERY est une étude randomisée ayant évalué les effets de divers médicaments chez des patients COVID-19 hospitalisés. Les résultats obtenus avec la dexaméthasone avaient déjà brièvement été abordés dans les Folia de juillet 2020, alors qu'ils n'avaient pas encore fait l'objet d'un *peer-reviewing*. Depuis lors, les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*.<sup>2</sup> En bref : la dexaméthasone a réduit la mortalité par rapport aux « soins standard » chez les patients COVID-19 les plus gravement malades, c'est-à-dire les patients sous ventilation artificielle (mortalité après 28 jours : 29% contre 41%) et les patients recevant de l'oxygène par un masque (mortalité après 28 jours : 23% contre 26%). La dexaméthasone n'était pas associée à un bénéfice dans le groupe de patients ne nécessitant pas d'apport supplémentaire d'oxygène.
- L'EMA fait également référence à une méta-analyse de 7 études randomisées (incluant les patients de l'étude RECOVERY ayant été placés sous ventilation artificielle), réalisée par l'Organisation mondiale de la santé, sur l'utilisation de corticostéroïdes chez des patients COVID-19 gravement malades. Cette méta-analyse montre également une diminution de la mortalité dans le groupe sous corticostéroïdes, par rapport aux soins standard ou au placebo (mortalité après 28 jours : 32% contre 40%). Cette méta-analyse a récemment été publiée dans le JAMA.<sup>3</sup>

**Il est important de rappeler que dans l'étude RECOVERY, la dexaméthasone n'a pas été associée à un bénéfice chez les patients hospitalisés non gravement malades, et qu'il n'est pas question de l'extrapoler aux patients COVID-19 traités en ambulatoire.**

### Sources spécifiques

1. EMA. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. Communiqué du 18/09/20. Sur <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
2. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report *New Engl J Med*, 17 juli 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2021436), avec éditorial dans le *New Engl J Med* (doi: 10.1056/NEJMe2024638)
3. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA*, en ligne le 2 septembre 2020 (doi:10.1001/jama.2020.17023), avec éditorial dans le *JAMA* (doi:10.1001/jama.2020.16747)

Bon à savoir

## COVID-19: L'OMS recommande de ne pas utiliser de corticostéroïdes pour les formes non graves de COVID-19

Dans notre communiqué Bon à savoir du 22 septembre, nous signalions que l'Agence européenne des médicaments (EMA) avait approuvé l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients COVID-19 nécessitant une supplémentation en oxygène, donc chez les patients COVID-19 gravement malades. Nous rappelions que dans l'étude RECOVERY, la dexaméthasone n'avait pas été associée à un bénéfice chez les **patients COVID-19 hospitalisés non gravement malades**. Nous signalions aussi qu'il n'est pas question de l'extrapoler aux **patients COVID-19 traités en ambulatoire** : la plupart des patients en première ligne ont peu de symptômes et guérissent spontanément. Aucune donnée d'étude ne suggère un quelconque effet positif. Des effets indésirables peuvent tout à fait survenir et une utilisation massive risque de provoquer des pénuries.

**Des lecteurs ont demandé au CBIP quelques données supplémentaires au sujet des corticostéroïdes dans les formes non graves de COVID-19. Dans une recommandation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur les corticostéroïdes dans le COVID-19 (02/09/20)<sup>1</sup>, nous trouvons les informations suivantes.**

- L'OMS recommande de **ne pas** utiliser les corticostéroïdes chez les patients (hospitalisés ou ambulatoires) présentant une **forme non grave de COVID-19** (c.-à-d. ne présentant aucun signe d'une forme grave ou critique de COVID-19). L'OMS qualifie cette recommandation de "conditionnelle" (*conditional recommendation*), fondée sur des preuves peu certaines (*low certainty evidence*). L'OMS tient même compte du fait que les **corticostéroïdes utilisés chez des patients COVID-19 non gravement malades** pourraient **augmenter la mortalité après 28 jours**. En effet, les résultats d'études actuellement disponibles concernant les patients atteints de formes non graves de COVID-19 (n=1.535) montrent une augmentation de la mortalité après 28 jours avec les corticostéroïdes systémiques, en comparaison avec l'absence de corticothérapie, même si cette augmentation n'était pas statistiquement significative (risque relatif de 1,22; IC à 95% : 0,93-1,61). Les effets des corticostéroïdes systémiques chez les patients COVID-19 atteints de pneumonie mais sans hypoxémie restent peu clairs pour l'instant; des recherches supplémentaires sont nécessaires.
- Lorsque chez un patient (hospitalisé) atteint d'une forme non grave de COVID-19, l'état clinique se détériore, il est **recommandé d'administrer** des corticostéroïdes systémiques. Pour plus de détails, nous renvoyons à la recommandation de l'OMS.
- Chez les patients **atteints d'une forme non grave de COVID-19, qui sont déjà traités avec des corticostéroïdes systémiques** (p.ex., exacerbation de BPCO, maladies auto-immunes chroniques), l'OMS recommande de ne pas arrêter le traitement.
- Chez les femmes enceintes à risque d'accouchement prématuré qui sont éligibles à un **traitement prénatal aux corticostéroïdes** et qui développent une forme légère ou modérée de COVID-19, il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque: les avantages d'un traitement aux corticostéroïdes pour l'enfant peuvent l'emporter sur les inconvénients.

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1 Sur <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>

Bon à savoir

## COVID-19 et coagulopathie: qu'en est-il des patients en ambulatoire ? [mise à jour du communiqué du 09/06/2020]

Une grande étude observationnelle américaine (4.389 patients) confirme l'importance de l'anticoagulation chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19<sup>1</sup>. L'utilisation d'anticoagulants, à des doses préventives aussi bien que thérapeutiques, a été associée à significativement moins de mortalité et d'intubations, en comparaison avec la non-utilisation d'anticoagulants. Aucune différence significative n'a été observée, sur ces critères d'évaluation, entre les doses préventives et les doses thérapeutiques. On a toutefois observé un plus grand nombre d'hémorragies majeures dans le groupe recevant les doses thérapeutiques, mais le nombre global d'hémorragies était faible.

Dans une étude belge « avant-après », de petite taille, la mortalité des patients COVID-19 en soins intensifs avait fortement diminué après la mise en place d'un protocole de thromboprophylaxie plus intensif et individualisé, avec des doses quasi thérapeutiques d'une héparine de bas poids moléculaire (par rapport à l'administration systématique de doses préventives)<sup>2</sup>.

Les résultats de ces études portant sur des patients hospitalisés ne peuvent en aucun cas être extrapolés aux patients ambulatoires, qui ont un risque beaucoup plus faible de thrombose. Pour ces patients, on ne dispose donc toujours pas de suffisamment de données pour orienter la politique en matière de thromboprophylaxie. Les informations que nous avons publiées à ce sujet dans notre précédent communiqué Bon à savoir (mise à jour du 9 juin 2020) restent valables. Les directives consensuelles<sup>3-5</sup> qui y sont mentionnées restent inchangées à ce jour.

### Références

- 1 Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P et al. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study. *J Am Coll Card.* 2020 (Journal Pre-proof). doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
- 2 Stessel B, Vanvuchelen C, Bruckers L, Geebelen L, Callebaut I et al. Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19: a longitudinal controlled before-after study. *Thromb Res.* 2020;194:209-15. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.038
- 3 Belgian Society of Thrombosis and Haemostasis. Anticoagulation management in COVID-19 positive patients. BSTH consensus guideline. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_Anticoagulation\\_Management.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf). Consulté la dernière fois le 8 octobre 2020.
- 4 Nederlands Huisartsengenootschap. Leidraad Stollingsafwijkingen bij COVID-19 voor de huisarts. 19/05/2020. [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/nhg-leidraad\\_stollingsafwijkingen\\_bij\\_covid-19\\_voor\\_de\\_huisarts\\_0.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/nhg-leidraad_stollingsafwijkingen_bij_covid-19_voor_de_huisarts_0.pdf)
- 5 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: Hydroxychloroquine : aucun impact sur le risque d'infection lorsqu'elle est administrée à titre préventif aux soignants, et aucun bénéfice chez les patients COVID-19 gravement malades**

### **1. L'administration préventive d'HCQ au personnel hospitalier en contact direct avec des patients COVID-19, n'avait aucun impact sur le risque d'infection**

Le *JAMA Internal Medicine*<sup>1</sup> a publié ce 30 septembre 2020 une étude randomisée contre placebo, visant à évaluer l'impact d'une **administration préventive d'hydroxychloroquine (HCQ) au personnel soignant hospitalier en contact direct avec des patients COVID-19 (unités COVID/soins intensifs)** sur le risque d'infection par le virus SARS-CoV-2 (prophylaxie pré-exposition). Les sujets de l'étude (n=132, âge médian : 33 ans, tous avérés négatifs au début de l'étude) ont reçu de l'hydroxychloroquine (600 mg p.j.) ou un placebo pendant 8 semaines.

- L'étude prévoyait 200 participants, mais elle a été arrêtée prématurément, une analyse intérimaire ayant révélé que la différence que l'on escomptait obtenir au niveau du critère d'évaluation entre les groupes ne serait pas atteinte.
- Les résultats ne montrent **aucune preuve d'un effet préventif de l'HCQ** : dans les deux groupes, l'incidence de l'infection après 8 semaines était d'environ 6%. Chez aucun patient, l'infection n'a évolué vers une forme grave.
- La diarrhée était plus fréquente dans le groupe HCQ que dans le groupe placebo (32% contre 12%). Aucun effet indésirable cardiaque n'a été observé.

L'arrêt prématuré de l'étude et le nombre limité de sujets étudiés limitent le niveau de preuves des résultats. Cette étude s'ajoute pourtant à **toutes les autres études négatives concernant l'HCQ utilisée en préventif ou en curatif chez les patients présentant des symptômes récents de COVID-19** [voir aussi notre communiqué « Bon à savoir » dans les Folia de septembre 2020].

### **2. L'étude RECOVERY sur l'HCQ: aucun bénéfice chez les patients COVID-19 hospitalisés gravement malades**

La publication finale de l'**étude RECOVERY**, concernant l'utilisation de l'HCQ chez des patients COVID-19 hospitalisés gravement malades, vient de paraître ce 8 octobre 2020 dans le *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup> [l'étude RECOVERY est l'une des études randomisées évaluant les effets de divers médicaments - dont la dexaméthasone p.ex. - chez des patients COVID-19 hospitalisés]. Cette publication confirme ce qui avait été annoncé auparavant, à savoir que l'administration d'HCQ à des patients gravement malades ne réduit pas la mortalité après 28 jours par rapport aux soins standard.

**Note: Pour tous nos articles relatifs aux médicaments utilisés dans le COVID-19: voir notre site Web "Actualités COVID-19"**

### **Sources spécifiques**

1. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, en ligne le 30 septembre 2020. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319
2. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New Engl J Med*, en ligne le 8 octobre 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2022926

Bon à savoir

## **Comment se tenir au courant et accéder à des informations indépendantes sur les médicaments?**

À l'ère du numérique, il est important pour un professionnel de la santé de se tenir au courant en accédant à des **informations indépendantes sur les médicaments proposées sous cette forme moderne**. Mais comment s'y prendre ?

Le CBIP vous y aide ! Outre le Répertoire commenté des médicaments, qui est intégralement accessible en ligne, nous proposons également diverses **ressources numériques**. Vous pouvez par exemple vous inscrire aux **Folia** et recevoir ainsi chaque mois notre magazine numérique directement dans votre boîte mail, avec les dernières actualités, des articles intéressants, les infos récentes concernant les produits commercialisés, et bien plus encore.

Vous pouvez également utiliser notre **plateforme de e-learning accréditée : l'Auditorium**. Le CBIP a déjà développé 12 modules interactifs sur divers sujets. Vous avez envie de tester vos connaissances ou d'approfondir certains sujets ? Ou vous souhaitez obtenir des points d'accréditation de manière interactive ? Alors rendez-vous sur l'Auditorium, notre plateforme de e-learning. Après une brève inscription unique, vous accédez gratuitement à toutes nos formations, dont les points d'accréditation sont toujours clairement affichés.

**Ne manquez plus aucune mise à jour, article ou e-learning et inscrivez-vous ici pour rester au courant de nos informations indépendantes sur les médicaments.**

## Le contrôle de l'hypertension artérielle chez les personnes âgées – Adaptations dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées

Chez les personnes très âgées ( $\geq 80$  ans) et les personnes âgées ( $\geq 65$  ans), il n'y a pas d'unanimité quant aux valeurs seuils et cibles de pression artérielle. Sur base de deux études épidémiologiques publiées en 2018, évaluant l'association entre la pression artérielle et la morbi-mortalité chez les personnes âgées, et les recommandations internationales récentes, la rédaction du Formulaire de soins aux Personnes Âgées propose:

1. de ne pas initier un traitement si le patient a une tension systolique inférieure à 150-160 mmHg (selon l'état de santé global du patient)
2. de maintenir la prudence et avoir comme cible thérapeutique une tension systolique inférieure à 140-150 mmHg et de ne viser des valeurs plus basses que si le traitement est bien toléré

### Contexte

Chez les personnes âgées et surtout chez les très âgées, il n'y a pas d'unanimité quant aux valeurs seuils et les valeurs cibles de pression artérielle. Les sujets les plus vulnérables avec des comorbidités, et donc souvent la population âgée, sont très peu représentés dans les études ce qui limite les données probantes et l'applicabilité des résultats à cette population. Ainsi, les résultats des études menées dans la population générale, qui relatent des associations statistiquement significatives entre la diminution de la pression artérielle et les événements cardiovasculaires doivent être interprétés avec prudence chez les personnes âgées (Voir Folia de Mars 2018).

### Etudes chez des patients âgés

Deux études épidémiologiques publiées en 2018 évaluent l'association entre la pression artérielle et la morbi-mortalité chez les personnes très âgées.

La première<sup>1</sup> est une étude observationnelle prospective qui s'est déroulée pendant trois ans en Chine chez 4.658 individus avec une moyenne d'âge de 92,1 ans et qui évalue l'association entre la pression artérielle et la mortalité (toutes causes et spécifique). On observe une courbe en forme de U entre la pression artérielle systolique et le risque de mortalité. La pression artérielle associée au risque le plus faible est de 129 mmHg. Un risque plus élevé est observé avec une pression inférieure à 107 mmHg (mortalité non cardiovasculaire) ou supérieure à 154 mmHg (mortalité cardiovasculaire).

La seconde étude<sup>2</sup>, observationnelle prospective également, étudie l'association entre la pression artérielle systolique et la mortalité toutes causes d'une part, et le déclin cognitif (évalué par le *Mini-Mental State Examination* – MMSE) d'autre part, dans une population de 570 personnes âgées de 85 ans. La tension artérielle systolique moyenne de départ était de 155 mmHg. Parmi ces patients, 249 (44 %) recevaient un traitement antihypertenseur. La mortalité toutes causes était plus élevée chez ces derniers et augmentait de 29% pour chaque abaissement de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique ( $p < 0.001$ ). Le déclin cognitif a suivi la même tendance défavorable, avec une baisse annuelle du MMSE de -0.35 points ( $p = 0.004$ ) pour chaque réduction de 10 mmHg de pression artérielle systolique. Chez les personnes qui ne recevaient pas de traitement antihypertenseur, aucune association statistiquement significative entre la pression artérielle systolique et la mortalité ou le déclin cognitif a été retrouvée.

### Discussion critique

#### Valeurs seuils

Les révisions des directives de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA, en 2017)<sup>3</sup>, de l'European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH en 2018)<sup>4</sup> et



du National Institute for Health and Care Excellence (NICE, en 2019)<sup>5</sup> concernant l'hypertension n'établissent plus de seuil spécifique pour les personnes âgées et les incluent dans les recommandations générales. La directive européenne concernant le traitement de l'hypertension, décrite dans le Folia de Mars de 2019 recommande, cependant, de ne pas entamer un traitement chez les personnes âgées de plus de 80 ans si la valeur de la tension artérielle systolique n'atteint pas les 160 mmHg. La directive de NICE place ce seuil à 150 mmHg si la personne ne présente pas un profil fragile. Le Formulaire de Soins aux Personnes Âgées s'adapte à ces nouvelles données et prend en compte l'état de santé global de l'individu et la balance bénéfique/risque d'instaurer un traitement.

### Valeurs cibles

Le Formulaire établit également des valeurs-cibles à atteindre dans le contrôle tensionnel qui se rapprochent de celles proposées par la directive européenne. Celle-ci recommande comme objectif de traitement une tension systolique de 130-139 mmHg pour la plupart des patients, même chez les personnes âgées (65+ et même 80+), si le traitement est bien toléré. Le Formulaire reste prudent et s'aligne sur la directive de NICE qui élève la cible (< 145/85 mmHg) pour ce groupe d'âge et rappelle le besoin d'évaluer l'individu dans sa globalité pour décider si cette cible est la plus adéquate. Les deux études observationnelles présentées<sup>1,2</sup> confirment ce message de prudence chez le sujet très âgé. En effet, il semble qu'une descente trop accentuée de la pression artérielle par le traitement antihypertenseur pourrait être associée à une augmentation de la mortalité globale et à une accélération du déclin cognitif. Cependant, il n'est pas possible d'établir un lien causal car d'autres facteurs confondants peuvent contribuer à ces résultats (présence de comorbidités, fragilité). Des effets indésirables, comme la syncope ou l'hypotension, ont été associés à un traitement antihypertenseur plus intensif dans une autre étude<sup>6</sup>. Ainsi, la prise en charge thérapeutique de la personne âgée doit être adaptée et proportionnée.

### Sources spécifiques

1. Lv YB, Gao X, Yin ZX, Chen HS, Luo JS, et al. Revisiting the association of blood pressure with mortality in oldest people in China: community based, longitudinal prospective study. *BMI*. 2018;361:k2158. doi:10.1136/bmj.k2158
2. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 2018;47:545-50. doi: 10.1093/ageing/afy072
3. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Via <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Via <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339)
5. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guideline NG 136. Published date: 28 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
6. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, Bates JT, Berlowitz D et al. Syncope, Hypotension, and Falls in the Treatment of Hypertension: Results from the Randomized Clinical Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:679-86. doi: 10.1111/jgs.15236

## Informations récentes octobre 2020: vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, ranitidine/antihistaminiques H2, extension de l'intervention spéciale pour les contraceptifs, vaccins contre l'influenza, programme d'usage compassionnel

### Retour sur le marché

- vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle

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

- ranitidine/antihistaminiques H<sub>2</sub>: retrait définitif

### Autres modifications

- extension de l'intervention spéciale pour les contraceptifs
- modifications des modalités de remboursement et de prescription pour les vaccins contre l'influenza
- programme d'usage compassionnel

▼: 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).

Les infos récentes du mois d'octobre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 21 septembre 2020. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de novembre.

### Retour sur le marché

#### vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (ProQuad®)

Depuis septembre 2020 un **vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle** à base de virus vivants atténués (**ProQuad®**, chapitre 12.1.3.2.) est à nouveau disponible en Belgique. Il est indiqué pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle chez les enfants à partir de 12 mois (9 mois dans certaines circonstances-synthèse du RCP). Les contre-indications, effets indésirables, précautions d'emploi et interactions sont similaires à celles des composants. Une éruption au site d'injection est cependant plus fréquente avec le Proquad® qu'avec ses composants (vaccin varicelleux et vaccin rougeole-oreillons-rubéole). Un risque accru de convulsions fébriles est également observé chez les enfants de 12 mois à 12 ans après administration de la première dose de Proquad®, par rapport à une administration simultanée, à des sites d'injection distincts du vaccin rougeole-oreillons-rubéole et du vaccin contre la varicelle<sup>1</sup>.

**Commentaire du CBIP:** La place de ce vaccin combiné est très limitée:

- La varicelle est une maladie infantile bénigne chez la plupart des enfants, contre laquelle une vaccination systématique n'est pas justifiée. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ne recommande pas une vaccination systématique des enfants, mais la vaccination contre la varicelle est préconisée chez certains groupes à risque (pour les détails, voir Folia avril 2018).
- Compte tenu du risque accru de convulsions fébriles après la première dose du vaccin combiné chez les enfants de 12 mois à 12 ans, si une vaccination contre la varicelle est effectuée, un vaccin antivaricelleux monovalent est conseillé pour la première dose<sup>2</sup>.
- Une protection optimale contre la varicelle nécessite deux injections à un intervalle de 4 à 6 semaines. L'administration de deux doses du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à un tel intervalle conduit inutilement à deux expositions aux composants "rougeole-oreillons-rubéole" en peu de temps.

**Coût:** 73,69 €, non remboursé au 1<sup>er</sup> octobre 2020.

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

### **ranitidine/antihistaminiques H<sub>2</sub>: retrait définitif**

Suite à la présence de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) dans plusieurs lots, de nombreux médicaments à base de ranitidine n'étaient plus disponibles dans l'UE depuis plusieurs mois, en attendant les investigations de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA vient de confirmer sa recommandation de suspendre tous les médicaments à base de ranitidine dans l'UE en raison de la présence de NDMA (voir site de l'EMA).

En Belgique, diverses spécialités à base de ranitidine ont été progressivement retirées du marché. En septembre 2020 la dernière spécialité à base de **ranitidine (Zantac®**, elle aussi en indisponibilité de longue durée, chapitre 3.1.1.1.) a également été retirée du marché. Il n'y a désormais plus d'antihistaminiques H<sub>2</sub> disponibles en Belgique.

Les alternatives possibles sont:

- Les antiacides (voir chapitre 3.1.2.): en cas de symptômes de reflux peu sévères ou intermittents, de dyspepsie ou de gastrite sans ulcère gastro-duodéal.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP, voir chapitre 3.1.1.2.) : si les antiacides ne suffisent pas (voir ci-dessus, à la dose minimale efficace/demi-dose), pour le traitement de l'ulcère gastro-duodéal, le reflux gastro-œsophagien du nourrisson en cas de symptômes inquiétants ou d'œsophagite, et pour la prévention de l'ulcère de stress, sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou sous acide acétylsalicylique (AAS), chez les personnes à risque. Un traitement continu par des IPP est à éviter. Il existe un risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement déjà après 4 semaines de traitement. (voir aussi : "Bon à Savoir: indisponibilité de la ranitidine" (3 octobre 2019)).

### **Autres modifications**

#### **Extension de l'intervention spéciale pour les contraceptifs**

Depuis le 10 septembre, les extensions suivantes de l'intervention spéciale de l'INAMI sont entrées en vigueur:

- Contraception: il n'y a plus de limite d'âge pour bénéficier de l'intervention spéciale pour les femmes bénéficiaires de "l'intervention majorée".
- Contraception d'urgence: le tiers-payant peut être appliqué, en l'absence de prescription, lors de la délivrance d'une contraception d'urgence.

Pour plus de détails voir "Bon à Savoir" de septembre 2020.

#### **Modifications des modalités de remboursement et de prescription pour les vaccins contre l'influenza**

À partir du 1<sup>er</sup> octobre 2020, les vaccins contre l'influenza seront remboursés en catégorie b, chapitre IV (précédemment catégorie cs, chapitre IV). Toutes les personnes faisant partie des groupes à risque tels que définis par le CSS<sup>3</sup> pourront désormais bénéficier de ce remboursement. Nous renvoyons aussi au "Bon à savoir: cette année la délivrance des vaccins contre la grippe se fera cette en 2 phases, en accordant la priorité aux groupes à risque" (31 août 2020).

De plus, depuis ce 5 octobre et jusqu'au 2 avril 2021, suite à une mesure exceptionnelle, le pharmacien est autorisé à prescrire lui-même - et donc délivrer sans prescription d'un médecin - les vaccins contre l'influenza pour les personnes âgées de 50 ans ou plus (voir site de l'INAMI). Le médecin reste responsable de l'administration du vaccin.

#### **Programme d'usage compassionnel**

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- L'entrectinib (Entrectinib®), non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: Entrectinib®.

## Sources

1 ProQuad®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

2 Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination des enfants, des adolescents et des personnes à risque contre la varicelle (CSS 9212), mars 2017, sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9212-varicelle>

3 Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la grippe saisonnière - Saison hivernale 2020-2021 (dans le contexte Covid-19)(CSS 9581), mai 2020, sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9581-vaccination-grippe-saison-hivernale-2020-2021>

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Quinolones et atteintes valvulaires cardiaques et de l'aorte □

Les Folia d'octobre 2018 mentionnent la possibilité d'atteintes de l'aorte (anévrisme et dissection) en cas de traitement par une quinolone. Ce risque possible, en particulier chez les personnes âgées, est déjà mentionné dans le RCP.

Depuis peu, il y a également un signal d'atteintes valvulaires : il y a eu un certain nombre de rapports d'insuffisance et de régurgitation des valves cardiaques pour lesquels une relation causale est considérée au moins comme « possible », et dans une étude observationnelle (2019)<sup>1</sup>, le risque de régurgitation valvulaire mitrale et aortique était environ deux fois plus élevé chez les patients traités par une quinolone que chez les patients qui prenaient de l'amoxicilline ou de l'azithromycine.

Les atteintes des valves cardiaques et de l'aorte pourraient être liées à une atteinte du collagène par la quinolone (ce même mécanisme interviendrait aussi dans le risque de tendinite).

Le Comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a évalué l'ensemble des données disponibles sur les quinolones et le risque d'atteintes aortiques et valvulaires (régurgitation et insuffisance). **Le PRAC conclut que les avertissements concernant les atteintes de l'aorte doivent être renforcés et qu'un avertissement doit être émis concernant un risque possible d'atteintes valvulaires.**<sup>2</sup>

- Une **mise à jour du RCP et de la notice** des médicaments contenant une quinolone à usage systémique est nécessaire.
  - Ajout du risque possible de régurgitation ou d'insuffisance des valves cardiaques.
  - Ajout de facteurs de risque possibles qui rendraient le positionnement des quinolones plus limité dans ces cas : entre autres la présence d'une maladie valvulaire congénitale, certains troubles du tissu conjonctif, syndrome de Turner, arthrite rhumatoïde, endocardite infectieuse, hypertension, prise de corticostéroïdes.
  - Nécessité de bien évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'initier le traitement, et d'envisager d'autres options thérapeutiques en cas de présence des facteurs de risque précités.
  - Nécessité de consulter un médecin en cas de symptômes pouvant être liés à une atteinte valvulaire : dyspnée, palpitations, œdème abdominal ou des membres inférieurs.
- Une **lettre aux professionnels de la santé (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication)** sera envoyée.

Il est important de notifier au Centre Belge de Pharmacovigilance toute suspicion de cas d'atteintes valvulaires et de l'aorte par une quinolone. Cela peut se faire via [notifierunefetindesirable.be](mailto:notifierunefetindesirable.be).

### Note

Deux études observationnelles récentes, publiées le 8 septembre dans *JAMA Internal Medicine*<sup>3,4</sup>, ne viennent pas renforcer le **signal d'anévrisme et de dissection de l'aorte** par les quinolones. La première étude n'a pas montré d'incidence accrue d'anévrisme et de dissection de l'aorte avec les quinolones par rapport à d'autres classes d'antibiotiques. L'autre étude a montré une légère augmentation de l'incidence d'anévrisme et de dissection de l'aorte avec les quinolones, en comparaison avec l'azithromycine, en cas d'utilisation dans la pneumonie, mais pas en comparaison avec le co-trimoxazole en cas d'utilisation dans les infections urinaires. Selon les auteurs d'un éditorial associé, un lien de causalité clair reste non prouvé<sup>5</sup>. Vu leur publication récente, ces études n'ont pas été incluses dans l'évaluation du PRAC.

### Commentaire du CBIP

Le renforcement du signal des atteintes de l'aorte (même s'il reste indispensable de le justifier par plus de données) et le nouveau signal des atteintes valvulaires avec les quinolones **renforcent la position du CBIP dans la section « Positionnement » du Répertoire (chapitre 11.1.5.)** : « *En raison du développement rapide de résistance, des effets indésirables parfois très invalidants [voir Folia de décembre 2018] et du signal d'atteintes aortiques et des valves cardiaques [voir Folia de novembre 2020], il est important de limiter*

*l'utilisation des quinolones. Dans les infections graves, les quinolones sont souvent la seule alternative orale aux antibiotiques intraveineux. En posant les indications de manière restrictive et stricte (comme recommandé par BAPCOQ), les bénéfices des quinolones l'emportent néanmoins sur les risques. »*

## Sources spécifiques

1. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S et al. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation, *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1444-50 (DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.035)
2. Recommandation du PRAC via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf). DHPC "Antibiotiques de type fluoroquinolone systémiques et inhalées – risque de régurgitation / insuffisance valvulaire cardiaque" via [https://www.ophaco.org/wp-content/uploads/2020/10/DHPC-fluoroquinolones-FR-02102020\\_clean.pdf](https://www.ophaco.org/wp-content/uploads/2020/10/DHPC-fluoroquinolones-FR-02102020_clean.pdf)
3. Dong Y-H, Chang C-H, Wang J-L et al. Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Internal Medicine*, online op 8 september (doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4192)
4. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA. Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Internal Medicine*, online op 8 september (doi:10.1001/jamainternmed.2020.4199)
5. DeGette RL en Grant RW. Observational Study Design Challenges—The Case of Fluoroquinolones and Aortic Disease. *JAMA Internal Medicine*, online op 8 september (doi:10.1001/jamainternmed.2020.4191)

### 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.