

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2021

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

### ARTICLES

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

Les points suivants sont brièvement abordés : les recommandations de la BAPCOC ; la prescription différée ; une étude en contexte hospitalier sur la durée de l'antibiothérapie en cas de pneumonie communautaire (PAC) ; l'utilisation des macrolides pendant la grossesse.

### BON À SAVOIR

COVID-19: Étude PRINCIPLE sur le budésônide inhalé chez des patients COVID-19 en ambulatoire : guérison plus rapide mais pas d'effet sur les hospitalisations, ni sur la mortalité

COVID-19: Cochrane Review sur l'ivermectine dans la COVID-19 : efficacité et innocuité trop peu étayées

### FLASH

Pourquoi faut-il ajouter de l'acide folique au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ?

Une supplémentation en acide folique (au moins 5 mg par semaine) lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose permet de diminuer les effets indésirables liés au méthotrexate sans en diminuer l'efficacité, ce qui réduit le taux d'abandon.

### AUDITORIUM

Nouveau Folia Quiz : Réactions cutanées graves aux médicaments

**INFORMATIONS RÉCENTES:** septembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- avatrombopag (Doptelet®▼)
- cabotégavir (Vocabria®▼) et rilpivirine injectable (Rekambys®▼)
- inclisiran (Leqvio®▼)
- ofatumumab (Kesimpta®▼)

#### Nouveautés en oncologie

- alpélisib (Piqray®▼)
- apalutamide (Erleada®▼)

#### Nouvelles indications

- béclo méthasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)
- dapagliflozine (Forxiga®)

#### Nouvelles formes

- amoxicilline 750 mg (Amoxicillin AB®)
- oxybutynine intravésicale (Vesoxx®)

#### Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- ciclopirox crème (Mycosten®)
- imipramine 25 mg (Tofranil®)
- maprotiline (Ludiomil®)
- naphazoline + phéniramine collyre (Naphcon-A®)

#### Autres modifications

- Modifications de remboursement certains contraceptifs
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

## **PHARMACOVIGILANCE**

Priapisme d'origine médicamenteuse

## Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro des Folia, nous discutons quelques aspects de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires, dont l'intérêt de la "prescription différée", la durée de l'antibiothérapie et la sécurité d'utilisation des macrolides durant la grossesse.

Nous discutons l'usage de l'acide folique en association au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde.

Nous rapportons les conclusions d'une revue Cochrane récente au sujet de l'utilisation d'ivermectine dans la COVID-19, de même que les conclusions d'une étude concernant le budésonide en inhalation chez des patients ambulatoires présentant des symptômes de COVID-19.

Dans la rubrique de pharmacovigilance, nous rappelons que le priapisme peut être lié à la prise de certains médicaments (surtout des antipsychotiques), et que, quoique cet effet indésirable soit rare, un traitement médical et parfois chirurgical urgent s'impose pour éviter des séquelles irréversibles.

## Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne □

### Abstract

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Les messages généraux des précédents articles de Folia à ce sujet (toujours dans les numéros d'octobre) restent d'application. Nous renvoyons aux Folia d'octobre 2019 pour une discussion sur le problème de la résistance.

### Voici les points abordés dans le présent article :

- Les **recommandations de la BAPCOC** sur l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne : sur le site Web du CBIP, vous pouvez consulter les recommandations en ligne ou les télécharger en format PDF, ainsi que des fiches pratiques et un e-learning. Lire plus...
- Une méta-analyse récente apporte des arguments supplémentaires en faveur de la **prescription différée** en tant que compromis possible entre une « antibiothérapie immédiate » et « pas d'antibiothérapie » chez certains patients. Chez le patient atteint d'une infection aiguë des voies respiratoires ne justifiant pas une antibiothérapie, la stratégie à privilégier reste de ne pas donner de prescription et de demander au patient de revenir s'il ne constate aucune amélioration dans le délai prévu ou si ses symptômes s'aggravent. Lire plus...
- Une RCT française montre que chez les **patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire (PAC) de sévérité modérée** et stabilisés à 3 jours de traitement, l'antibiothérapie par bêta-lactamines peut être arrêtée sans risque. Lire plus...
- Dans une grande étude de cohorte danoise, menée à l'échelle nationale, **l'utilisation de macrolides pendant la grossesse** n'est pas associée à une augmentation du risque d'anomalies congénitales majeures. Lire plus...

### Les recommandations de la BAPCOC

Dans le guide BAPCOC édition 2021, vous pouvez lire les dernières recommandations de la *Commission belge de Coordination de la Politique antibiotique* (BAPCOC) concernant l'utilisation rationnelle des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne.

- Les recommandations sont disponibles en ligne ou en version imprimable (format PDF) sur le site Web du CBIP.
- La BAPCOC a rédigé **deux fiches pratiques**<sup>1</sup>.
  - La fiche d'indications suit le format du guide et donne, par pathologie, la recommandation du traitement antimicrobien de manière concise. Elle est principalement destinée aux médecins de première ligne qui prescrivent des antibiotiques.
  - La fiche avec l'information de première délivrance indique la posologie et les particularités à prendre en compte par le patient lorsqu'il suit un traitement antimicrobien. Elle est donc principalement destinée aux pharmaciens d'officine, qui peuvent l'utiliser pour informer les patients de manière rapide et efficace.
- En juillet 2021, le CBIP a développé le module **e-learning** : « **Antibiothérapie des infections des voies respiratoires ? Le guide BAPCOC, une aide précieuse** ». Ce module apprend quelques principes de base sur le bon usage des antibiotiques, aide à utiliser efficacement le guide BAPCOC et propose quelques cas concrets qui permettent d'appliquer ces connaissances dans la pratique.

### La « prescription différée »

La stratégie de la « **prescription différée** » consiste à remettre une prescription à un patient dont la situation ne justifie pas un traitement antibiotique immédiat, en précisant que l'antibiotique ne doit être utilisé qu'en l'absence d'amélioration dans le délai prévu ou en cas d'aggravation des symptômes. La prescription différée entraîne une diminution de la consommation d'antibiotiques par rapport à la prescription antibiotique immédiate : 93 % contre 31 % (critère d'évaluation primaire) selon la dernière

**Cochrane Review (2017)** sur la « prescription différée » dans les infections aiguës des voies respiratoires<sup>2</sup>. La stratégie de l'antibiothérapie immédiate avait un effet positif limité sur les symptômes de l'otite moyenne aiguë et du mal de gorge (pas sur ceux du rhume ni de la toux), par rapport à la stratégie de la prescription différée. Il n'y avait pas de différence entre les deux stratégies en ce qui concerne la satisfaction des patients (critère d'évaluation primaire) et le taux de reconsultation (critère d'évaluation secondaire). La consommation d'antibiotiques restait la plus faible lorsqu'aucune prescription n'était remise au patient (« pas d'antibiothérapie » ; 14 % dans la *Cochrane Review*), mais dans ce cas, la satisfaction du patient était plus faible qu'avec les deux autres stratégies. En ce qui concerne le risque de complications (critère d'évaluation secondaire), aucune différence n'a été observée entre les trois stratégies de prescription.

Une **méta-analyse récente (2021)<sup>3</sup> sur données individuelles de patients provenant d'études menées en première ligne** (9 études randomisées et 4 études de cohorte ; plus de 55 000 cas d'infections des voies respiratoires) renforce les arguments en faveur de la prescription différée comme compromis possible entre une « antibiothérapie immédiate » et « pas d'antibiothérapie » chez certains patients. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « degré de sévérité des symptômes 2 à 4 jours après la consultation initiale », on n'a pas observé de différence entre la prescription différée et les autres stratégies (antibiothérapie immédiate, pas d'antibiothérapie). Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : la durée des symptômes (légèrement plus longue avec la prescription différée qu'avec l'antibiothérapie immédiate : 11,4 contre 10,9 jours) ; le taux de reconsultation (plus faible avec la prescription différée par rapport à l'absence d'antibiothérapie) ; les complications graves (aucune différence statistiquement significative entre les stratégies) ; la satisfaction du patient (plus grande avec la prescription différée par rapport à l'absence d'antibiothérapie). Les résultats n'ont pas été influencés par des facteurs tels que la comorbidité.

**Commentaire du CBIP.** Chez le patient atteint d'une infection aiguë des voies respiratoires ne justifiant pas une antibiothérapie immédiate, la stratégie à privilégier, dans le cadre d'une prescription rationnelle des antibiotiques, consiste à ne pas donner de prescription et à demander au patient de revenir s'il ne constate aucune amélioration dans le délai prévu ou si ses symptômes s'aggravent. La stratégie de la « prescription différée » est une option qui permet de répondre à la crainte éventuelle, de la part du médecin et du patient, de passer à côté d'une infection potentiellement grave. Autre raison possible pour adopter la stratégie différée : éviter une consultation supplémentaire, qui coûte du temps et de l'argent au patient, lorsque l'on juge qu'une antibiothérapie n'est pas encore justifiée mais peut être justifiée si certains symptômes s'aggravent. Si l'on prévoit qu'un antibiotique ne sera pas nécessaire, il est préférable d'éviter la prescription différée pour ne pas donner une impression erronée d'efficacité.

### **Durée de l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire (PAC) de sévérité modérée**

Comme nous le mentionnions déjà dans les Folia d'octobre 2017, la durée optimale d'un traitement antibiotique n'est souvent pas connue. Seules des études randomisées évaluant l'efficacité de traitements plus courts par rapport à des traitements plus longs, dans des groupes de patients spécifiques, peuvent apporter une réponse claire.

Une étude<sup>4</sup> française randomisée, menée en double aveugle en milieu hospitalier, chez des patients atteints d'une forme modérément sévère de pneumonie communautaire (PAC), montre que chez certains patients, une durée de traitement de 3 jours pourrait s'avérer suffisante. L'étude concernait des **patients** (n = 303, âge médian : 73 ans) **stabilisés après 3 jours sous antibiothérapie par bêta-lactamines** (amoxicilline + acide clavulanique oral ou i.v. chez 65 % des patients ; une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération par voie parentérale chez 35 % des patients). Pendant 5 jours supplémentaires, les patients ont reçu soit un placebo, soit de l'amoxicilline + acide clavulanique (1 g / 125 mg 3 x p.j. par voie orale). Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients guéris 15 jours après la première prise d'antibiotique : 77 % des patients dans le groupe placebo contre 68 % des patients dans le groupe traité. La différence entre les deux groupes rencontrait le critère de non-infériorité prédéfini. Les chercheurs concluent que chez les patients hospitalisés pour une PAC de sévérité modérée stabilisés à 3 jours de traitement, l'antibiothérapie par bêta-lactamines peut être arrêtée sans risque. Les auteurs de l'éditorial<sup>5</sup>

se rapportant à cette étude soulignent un certain nombre de lacunes (de nombreux patients sélectionnés ont finalement été exclus de l'étude en raison des critères stricts d'inclusion et d'exclusion, et le germe pathogène responsable n'est pas connu). Selon ces auteurs, il est trop tôt pour recommander la durée de traitement de 3 jours de manière systématique. L'auteur d'une analyse parue dans le NEJM J Watch<sup>6</sup> estime que malgré les limites, un traitement de courte durée peut être envisagé chez les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude, et demande que des études complémentaires soient menées concernant la durée de l'antibiothérapie dans la PAC.

**Commentaire du CBIP.** Cette étude menée en milieu hospitalier ne fournit pas d'arguments suffisants pour réduire dès aujourd'hui la durée de l'antibiothérapie dans la PAC, mais incite à poursuivre les recherches à ce sujet.

## Macrolides pendant la grossesse

Dans les Folia d'octobre 2020, nous avons fait état d'une étude (Fan et al.) qui suggérait une légère augmentation du risque d'anomalies congénitales (surtout cardio-vasculaires) chez les enfants dont la mère s'était vu prescrire un macrolide au cours du premier trimestre, par rapport aux enfants dont la mère s'était vu prescrire une pénicilline. **En réponse** à ces données inquiétantes, une **étude de cohorte danoise**<sup>7</sup> a été menée à grande échelle : les investigateurs ont utilisé les données de registres nationaux concernant toutes les grossesses enregistrées entre 1997 et 2016 (environ 13 000 grossesses au cours desquelles un macrolide avait été prescrit). Les résultats ne montrent **aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales majeures** chez les enfants dont la mère s'était vu prescrire un macrolide au cours du premier trimestre, par rapport aux différents groupes témoins (pénicilline V prescrite pendant la grossesse, macrolide prescrit *avant* la grossesse, absence de prescription antibiotique). L'analyse des sous-groupes d'anomalies congénitales spécifiques à un organe (p.ex. anomalies cardiaques) ou de macrolides spécifiques, n'a pas non plus montré d'augmentation du risque.

**Commentaire du CBIP :** les données de cette étude menée à grande échelle renforcent les données rassurantes sur l'utilisation des macrolides pendant la grossesse. Ceci correspond à ce que disent à ce sujet les sources utilisées pour notre rubrique « Grossesse » dans le Répertoire : Lareb, CRAT et *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al. édition 12) [dernière consultation le 15/09/21].

## Sources spécifiques

- 1 Les fiches pour les médecins et pharmaciens. Site Web BAPCOC
- 2 Spurling GKP, Del Mar CB et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD004417. DOI: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
- 3 Stuart B, Hounkpatin H, Becque T et al. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2021; 373:n808. Doi: 10.1136/bmj.n808
- 4 Dinh A, Ropers J et al. Discontinuing  $\beta$ -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397:1195-203. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00313-5) + supplementary appendix
- 5 Niederman MS en Mandell LA. Comment. How low can we go in community-acquired pneumonia therapy? *Lancet* 2021;397:1160-1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00627-9)
- 6 Three-Day Treatment for Community-Acquired Pneumonia. Richard T. Ellison III, MD, reviewing Dinh A et al. *Lancet* 2021 Mar 27 Niederman MS and Mandell LA. *Lancet* 2021 Mar 27. <https://www.jwatch.org/na53423/2021/04/07/three-day-treatment-community-acquired-pneumonia>
- 7 Andersson NW, Olsen RH en Andersen JT. Association between use of macrolides in pregnancy and risk of major birth defects: nationwide, register based cohort study. *BMJ* 2021;372:n107. Doi: 10.1136/bmj.n107

Bon à savoir

## COVID-19: Étude PRINCIPLE sur le budésonide inhalé chez des patients COVID-19 en ambulatoire : guérison plus rapide mais pas d'effet sur les hospitalisations, ni sur la mortalité

### • Messages clés

- L'étude **PRINCIPLE**<sup>1</sup>, une étude pragmatique et randomisée menée chez des **patients ambulatoires** présentant des symptômes de COVID-19, montre que **le budésonide inhalé (800 µg 2 x p.j. pendant 14 jours) peut raccourcir de plusieurs jours le délai de guérison selon la déclaration des patients** (délai de 15 jours avec les soins usuels à 12 jours avec le budésonide ajouté aux soins usuels). **Aucune diminution des hospitalisations ou de la mortalité n'a été observée dans le groupe traité.**
- **Seuls les patients à risque de développer une forme grave (patients âgés de 65 ans ou plus ; patients âgés de 50 ans ou plus présentant des comorbidités), mais dont la maladie ne justifiait pas une hospitalisation**, ont été inclus dans l'étude.
- **L'étude PRINCIPLE est la plus grande étude randomisée sur les corticostéroïdes inhalés (CSI) dans la COVID-19 à ce jour (plus de 1 800 patients), mais elle présente des limites** : absence de procédure d'aveugle, autodéclaration du délai de guérison, absence de groupe placebo.

### • En quoi cette étude-elle importante?

- D'après certaines études épidémiologiques, l'incidence de COVID-19 serait plus faible chez les patients souffrant de BPCO et d'asthme que chez les autres personnes, d'où l'hypothèse que les CSI pourraient jouer un rôle protecteur. Selon l'étude **STOIC**<sup>2</sup>, une étude de petite taille, le budésonide inhalé réduirait le besoin en soins médicaux d'urgence ainsi que le délai de guérison chez les patients ambulatoires atteints d'une forme légère de COVID-19, mais les limites de l'étude (notamment son arrêt prématuré) ne permettent pas de tirer des conclusions.

### • Protocole de l'étude

- Étude britannique ouverte (sans procédure d'aveugle), randomisée, menée en première ligne et sponsorisée par le gouvernement britannique. Il s'agit d'une étude pragmatique dans laquelle d'autres traitements sont également évalués (notamment l'ivermectine). Dans l'analyse en question, le budésonide inhalé ajouté aux soins usuels a été comparé aux soins usuels seuls. Les patients étaient âgés de 65 ans ou plus, ou avaient 50 ans ou plus et présentaient des comorbidités.



- Critères d'inclusion : COVID-19 confirmée par PCR ou suspectée (sur la base des symptômes), avec des symptômes pendant maximum 14 jours (en médiane 6 jours) qui ne justifiaient pas une hospitalisation. La randomisation a eu lieu entre novembre 2020 et mars 2021, donc avant la campagne de vaccination de masse.
- Les patients ont reçu soit du budésonide (800 µg 2 x p.j. pendant 14 jours) ajouté aux soins usuels (n=1 073), soit seulement les soins usuels (n=1 988).
- L'**analyse primaire** portait sur les patients COVID-19 confirmés par PCR. Dans ce groupe, **l'âge moyen** était de 64 ans (le groupe budésonide comptait un plus grand nombre de personnes de plus de 65 ans que le groupe soins usuels : 64% contre 58%). 80% présentaient une comorbidité.
- Durée de suivi : 28 jours.

### • Résultats en bref

- L'analyse primaire (cas COVID-19 confirmés par PCR) concernait 787 patients dans le groupe budésonide et 1 069 patients dans le groupe soins usuels.
- Le **délai de guérison (autodéclaration par le patient, critère d'évaluation primaire)** était plus court dans le groupe budésonide que dans le groupe soins usuels : 11,8 jours contre 14,7 jours [rapport de hasards 1,21 ; IC à 95% : 1,08 à 1,36].
- L'**incidence des hospitalisations et des décès après 28 jours (également un critère d'évaluation primaire)** était de 6,8% dans le groupe budésonide contre 8,8% dans le groupe des soins usuels, une

différence statistiquement non significative [rapport de cotes 0,75 ; IC à 95% : 0,55 à 1,03].

- La sévérité des symptômes (critère d'évaluation secondaire) a été évaluée par les patients sur une échelle allant de 1 (sévérité maximale) à 10 (sévérité minimale). La différence entre les groupes était statistiquement significative en faveur du budésonide, mais tout à fait minime : moins de 0,5 point de différence lors des évaluations à 7 jours (7,0 contre 6,6), 14 jours (7,9 contre 7,5) et 21 jours (8,4 contre 7,9). À 28 jours (8,4 contre 8,2), la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.
- La proportion de patients ne présentant plus de symptômes après 28 jours (critère d'évaluation secondaire) était d'environ 82% dans les deux groupes. La mortalité était de 1% dans les deux groupes.
- Il n'y a pas eu de signal d'effets indésirables graves. L'étude ne rapporte pas les effets indésirables moins graves.
- Les résultats étaient similaires lorsque l'analyse portait sur tous les patients inclus (y compris ceux sans infection confirmée par PCR)
- **Limites de l'étude** : des biais ne peuvent être exclus pour les raisons suivantes :
  - Absence de procédure d'aveugle.
  - Autodéclaration du délai de guérison.
  - Absence de groupe placebo.
- **Commentaire du CBIP**
  - Dans l'étude PRINCIPLE, le budésonide a été utilisé à forte dose ; il convient de prendre en compte les effets indésirables potentiels (généralement mineurs) (voir Répertoire 4.1.4.).
  - Les commentaires sur cette étude divergent. Selon certains<sup>3,4</sup>, les CSI peuvent être recommandés en ambulatoire chez des patients COVID-19 sélectionnés. D'autres<sup>5,6</sup> soutiennent que l'étude PRINCIPLE n'apporte pas de preuves suffisamment solides pour recommander des CSI chez les patients COVID-19 ambulatoires, principalement parce que leur effet sur des critères d'évaluation cliniquement importants (hospitalisation, admission en unité de soins intensifs, nécessité d'une oxygénothérapie et décès) n'est pas suffisamment démontré.
  - **Conclusion** : L'étude PRINCIPLE ne fournit pas suffisamment de preuves pour justifier l'utilisation systématique de CSI chez les patients COVID-19 ambulatoires, y compris ceux de plus de 65 ans ou les patients à risque. Le bénéfice potentiel est seulement symptomatique (guérison plus rapide), sans preuve d'un bénéfice sur les critères d'évaluation cliniques les plus importants. Le budésonide peut être envisagé chez les patients bien informés qui optent pour ce traitement.

## Sources spécifiques

1. L-M Yu, Bafadhel M et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*, en ligne le 10/08/21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X)
2. Ramakrishnan S, Nicolau DV et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:763–72. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0), avec éditorial (Agusti A, Torres F en Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2021;9:682-3 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00171-5))
3. Mangin D en Howard M. The use of inhaled corticosteroids in early-stage COVID-19. *The Lancet*, en ligne le 10/08/21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01809-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01809-2)
4. Budesonide for acute community COVID-19: the lowdown. *Red Whale* 15/04/21.
5. La Revue Prescrire. COVID-19: fin août 2021, pas d'efficacité démontrée d'un corticoïde inhalé pour éviter une forme grave. *Prescrire* 24/08/21. site Web La Revue Prescrire
6. SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid). Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2) . site Web SWAB



Bon à savoir

## COVID-19: Cochrane Review sur l'ivermectine dans la COVID-19 : efficacité et innocuité trop peu étayées

Récemment, la presse est revenue sur l'intérêt que continue de susciter, du moins aux Etats-Unis, l'utilisation de l'antiparasitaire **ivermectine** dans la prévention et le traitement de la COVID-19. Seules des études randomisées solides peuvent permettre de se prononcer sur l'efficacité de l'ivermectine. Dans les Folia d'avril 2021, nous avons commenté une étude randomisée dans laquelle aucun effet n'avait été constaté avec l'ivermectine.

**Une Cochrane Review<sup>1</sup> récemment publiée a analysé les preuves disponibles (jusqu'au 26 mai 2021) concernant l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine dans la COVID-19.** Les preuves concernant l'effet sur plusieurs critères d'évaluation cliniquement pertinents ont été examinées : infection par le SARS-CoV-2 et développement de symptômes de COVID-19 (dans le cadre de la prévention), mortalité, nécessité d'hospitalisation, nécessité d'une supplémentation en oxygène, clairance virale.

- 14 études randomisées (n= 1 687, toutes avec l'ivermectine orale) répondaient aux exigences minimales de qualité préétablies par *Cochrane*, et ont été incluses. 38 études ont été exclues (entre autres parce que l'ivermectine y était associée ou comparée à un médicament sans effet prouvé sur la COVID-19).
- Parmi les études incluses, on compte :
  - 1 étude sur la prévention (prophylaxie post-exposition) ;
  - 4 études sur le traitement en contexte ambulatoire ;
  - 9 études sur le traitement en milieu hospitalier.
- Il ressort de l'analyse des 14 études incluses que l'absence ou le manque de preuves ne permet pas de se prononcer au sujet de l'effet de l'ivermectine sur les critères d'évaluation analysés. **Les auteurs concluent que l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine dans la COVID-19 sont incertaines** à ce jour (sur la base de preuves de faible voire très faible niveau). Les études disponibles sont de petite taille et la plupart de qualité insuffisante.
- Les chercheurs de la *Cochrane Review* font référence à d'autres méta-analyses, dont certaines revendiquent un effet positif de l'ivermectine (p.ex. Hill 2021, Kory 2021, Bryant 2021). Ils ont analysé ces publications et expliqué d'où venait cet **écart** : dans les méta-analyses qui revendiquent un effet positif, ont été incluses des études ayant associé ou comparé l'ivermectine à un médicament sans effet prouvé (l'hydroxychloroquine notamment), certaines études ont été regroupées à tort (p.ex. des études à comparateur actif et non actif), les critères d'évaluation ont été définis différemment et la qualité des preuves (*certainty of evidence*) a été évaluée différemment. Nous renvoyons à la *Cochrane Review* (en accès libre complet) pour plus de détails sur l'analyse critique de ces publications.
- **Conclusion.** La *Cochrane Review* n'appuie pas l'utilisation de l'ivermectine dans la COVID-19, sauf dans le cadre d'études cliniques rigoureuses. C'est également ce que concluent plusieurs organisations scientifiques : la SWAB aux Pays-Bas (*Stichting Werkgroep Antibioticabeleid*, version du 14/07/21), l'EMA (Agence européenne des médicaments, communiqué du 22/03/21), la FDA américaine (communiqué du 03/09/21), l'OMS (communiqué du 31/03/21), l'IDSA (*Infectious Disease Society of America*, 10/8/21). Plusieurs études sont en cours, espérons qu'elles permettront de mieux définir la place de l'ivermectine.

### Notes

- En Belgique, l'ivermectine n'est pas disponible sous forme orale à usage humain. L'ivermectine est toutefois disponible à usage local pour le traitement de la rosacée (seule indication dans le RCP).
- Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir [Actualités COVID-19](#).

### Sources spécifiques

1. Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 7. Art. No.: CD015017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2. Accessed 06 September 2021. **La *Cochrane Review* est entièrement disponible en libre accès.**

Flash

## Pourquoi faut-il ajouter de l'acide folique au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ?

Le méthotrexate, à faibles doses, est le **premier traitement de fond conventionnel** utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Même si les effets indésirables ne sont pas aussi fréquents qu'aux fortes doses utilisées en oncologie, le méthotrexate provoque également des **effets indésirables** à faibles doses, tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, ulcérations buccales, perturbation des tests hépatiques et dépression médullaire (voir Répertoire 9.2.1 et 13.1.2.1.). **En raison de ces effets indésirables, 7 à 30 % des patients abandonnent le traitement au cours de la première année<sup>1</sup>.** Le risque de présenter des effets indésirables est un peu plus élevé au cours des 6 premiers mois de traitement, mais reste présent tout au long du traitement, d'où la **nécessité d'un suivi prolongé** (voir Folia Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : ce que vous devez savoir en tant que médecin généraliste ou pharmacien). **En complétant le traitement au méthotrexate avec de l'acide folique, on réduit le risque d'effets indésirables, et donc le nombre d'abandons, sans influencer l'efficacité du méthotrexate.**

Bien que les études disponibles, ayant utilisé des schémas posologiques différents, ne permettent pas de déterminer une dose optimale, la plupart des sources recommandent **une dose hebdomadaire unique de 5 à 10 mg d'acide folique, à prendre le lendemain de la prise de méthotrexate. Comme alternative, une dose quotidienne de 1 mg peut être administrée, sauf le jour de la prise de méthotrexate.** L'acide folique doit être administré **pendant toute la durée du traitement au méthotrexate.**

La structure chimique du méthotrexate ressemble à celle de l'acide folique. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas encore entièrement élucidé, on sait que le méthotrexate inhibe plusieurs importants processus métaboliques dépendants des folates, ce qui induit une carence en folates. Il est probable que certains des effets indésirables du méthotrexate soient liés à cet antagonisme des folates, justifiant l'administration d'acide folique à une dose suffisamment élevée pour compenser cette carence.

La question de savoir si l'administration d'acide folique le jour de la prise de méthotrexate interfère avec l'absorption gastro-intestinale reste controversée. Pour éviter cet effet potentiel, il est donc recommandé de prendre l'acide folique au moins un jour avant ou un jour après la prise de méthotrexate.

### Source

1 Bramley D., What dose of folic acid to use with methotrexate in rheumatoid arthritis? Drugs and therapeutics bulletin, july 2021, vol 59 (7). DOI: 10.1136/dtb.2020.000061

## Nouveau Folia Quiz : Réactions cutanées graves aux médicaments □

Vous souhaitez tirer le meilleur parti des Folia ?

Notre dernier Folia Quiz vous interroge sur certains effets indésirables sévères : les réactions cutanées graves aux médicaments, arborées dans l'article des Folia de mai 2021.

Les réactions cutanées graves aux médicaments sont rares, mais certaines peuvent mettre en danger la vie du patient, ou engendrer une morbidité prononcée. Reconnaître rapidement le problème, identifier le médicament suspect, l'arrêter et ne plus jamais l'administrer sont les éléments clés pour prévenir la morbidité et la mortalité.

En tant que médecin ou pharmacien, il est important que vous puissiez réagir vite. Alors... reconnaitrez-vous les indices permettant d'identifier le problème ? les médicaments suspects ? les facteurs de risque ?... et comment intervenir ?

Faites le test ! Lisez l'article « *Réactions cutanées graves aux médicaments* ». Trouvez quelques informations complémentaires dans les Folia de janvier 2020 et renforcez vos connaissances en répondant aux 12 questions de notre nouveau Folia Quiz ! Plusieurs cas cliniques y sont proposés afin de faire le lien avec votre pratique.

Durée totale : 30 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

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

## Informations récentes septembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

### Nouveautés en médecine spécialisée

- avatrombopag
- cabotégravir et rilpivirine
- inclisiran
- ofatumumab

### Nouveautés en oncologie

- alpélisib
- apalutamide

### Nouvelles indications

- béclo méthasone + formotérol + glycopyrronium
- dapagliflozine

### Nouvelles formes

- amoxicilline 750 mg
- oxybutynine intravésicale

### Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- ciclopirox crème
- imipramine 25 mg
- maprotiline
- naphazoline + phéniramine

### Autres modifications

- Modifications de remboursement certains contraceptifs
- DHPC
- programmes médicaux d'urgence et 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 de ce mois de septembre 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 3 septembre inclus. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois d'octobre.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### avatrombopag (Doptelet®▼)

L'**avatrombopag (Doptelet®▼, chapitre 2.3.2, usage hospitalier)** est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine qui a pour indication le traitement, chez les adultes, de la **thrombocytopénie** sévère associée à une maladie hépatique chronique en prévision d'une procédure invasive, et le traitement de la thrombopénie immune réfractaire aux autres traitements (synthèse du RCP). Il est efficace pour augmenter le taux de plaquettes et limiter le recours à une transfusion. Des comparaisons indirectes semblent indiquer une efficacité et un profil d'innocuité similaires aux autres agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine.



#### Innocuité

Effets indésirables: globalement ceux des autres traitements de la thrombopénie (voir Répertoire 2.3.2 et RCP)

Interactions: l'avatrombopag est un substrat du CYP2C9 et du CYP3A4 : (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas de facteurs de risque d'événement thromboembolique.
- Paramètres à contrôler avant et pendant le traitement : taux de plaquettes, frottis sanguin périphérique et numération-formule sanguine.
- La présence d'un syndrome myélodysplasique doit être exclue avant et pendant le traitement<sup>1-3</sup>

**Coût** 69€ par comprimé (boîtes de 10, 15 et 30 comprimés), remboursé ena!

### cabotégravir (Vocabria®▼) et rilpivirine injectable (Rekambys®▼)

**Le cabotégravir (Vocabria®▼, chapitre 11.4.3.4)** est un **antirétroviral** inhibiteur d'intégrase injectable à libération prolongée qui a pour indication, en association avec la rilpivirine, le traitement du **VIH-1** chez les adultes avec une suppression virologique stable (synthèse du RCP). La **rilpivirine**, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, existait déjà sous forme de comprimés (Edurant®) et est maintenant commercialisée, pour l'utilisation concomitante avec le cabotégravir, sous forme injectable à libération prolongée (**Rekambys®▼, chapitre 11.4.3.1.3**).

Cette bithérapie cabotégravir et rilpivirine s'est avérée non-inférieure aux traitements antirétroviraux oraux standard. Le profil d'innocuité est similaire aux molécules des mêmes classes thérapeutiques. Les réactions au site d'injection sont très fréquentes.

**Commentaire du CBIP** Dans le traitement contre le VIH, il est important d'optimiser l'observance thérapeutique pour maintenir la suppression virologique et limiter le risque de résistances. Le cabotégravir et la rilpivirine sont les premiers traitements sous forme injectable de longue durée d'action. L'injection bimestrielle pourrait être une alternative intéressante par rapport à la prise orale quotidienne chez certains patients.



Le cabotégravir et la rilpivirine doivent être pris par voie orale pendant un mois en vue de tester la tolérance. Ils sont ensuite administrés par voie intramusculaire une fois par mois pendant deux mois, puis une fois tous les deux mois. Le RCP mentionne aussi un schéma d'administration mensuel, mais le dosage nécessaire n'est pas commercialisé (situation au 9/9/21).

#### **Innocuité**

##### Contre-indications

- Rilpivirine : facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).

##### Effets indésirables

- Les plus fréquents pour le traitement combiné cabotégravir-rilpivirine (1-10%) : réaction au site d'injection (80%), céphalées et fièvre (10%), troubles psychiques et du sommeil, vertiges, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, myalgie, fatigue, prise de poids, augmentation des lipides et des amylases, baisse des taux de plaquettes, globules rouges, globules blancs.
- Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes ne peut être exclu (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).

##### Grossesse

- Les données concernant une administration de cabotégravir et rilpivirine pendant la grossesse sont limitées. Il n'est pas possible actuellement de donner un avis sur les risques éventuels. Les femmes VIH-positives enceintes doivent être suivies par un médecin spécialisé dans la prise en charge du VIH dans un Centre de Référence.

##### Interactions

- Pour la prise orale de cabotégravir (pendant la phase de test de tolérance), les antiacides à base de magnésium, aluminium ou calcium doivent être pris au moins 2h avant ou 4h après les comprimés de cabotégravir.
- Rilpivirine
  - Prudence en cas d'administration concomitante avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes: (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).
  - La rilpivirine est un substrat du CYP3A4 : (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Voir aussi [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

##### Précautions particulières

- Ces deux molécules peuvent persister de façon résiduelle dans la circulation systémique pendant longtemps (12 mois ou plus pour le cabotégravir et jusqu'à 4 ans pour la rilpivirine). Il faut en tenir compte lors de l'arrêt.
- Risque de syndrome de restauration immunitaire : ensemble de manifestations cliniques inflammatoires survenant quelques semaines après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH et très immunodéprimés. Plusieurs présentations cliniques sont possibles : aggravation paradoxale d'une infection opportuniste en cours de traitement, infection latente démasquée par le traitement, ou survenue de maladies inflammatoires ou auto-immunes.<sup>4</sup>
- Cabotégravir : surveillance des paramètres hépatiques pendant la durée du traitement.
- Rilpivirine
  - La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée.
  - Des réactions post-injection transitoires ont été rapportées en cas d'administration intraveineuse accidentelle.<sup>5-8</sup>

**Coût** : cabotégravir et rilpivirine : 1 800€ pour une administration tous les 2 mois, remboursé en a!

## **inclisiran (Leqvio®▼)**

**L'inclisiran inj s.c. (Leqvio®▼, chapitre 1.12.8.) est un hypolipédiant** inhibiteur de la protéine PCSK9 utilisant une approche thérapeutique innovante. Il s'agit d'un petit ARN interférant qui

limite la synthèse de la protéine PCSK9, ce qui augmente le nombre de récepteurs LDL disponibles et entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol.

Il a pour indication selon le RCP: « l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire:

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipémiants chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-cholestérol, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association à d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. »

**Commentaire du CBIP :** Dans les études cliniques, l'inclisiran induit une réduction marquée (60%) du LDL-cholestérol mais son bénéfice en termes de réduction de risques (morbidité et mortalité cardiovasculaires) n'est pas encore établi (des études sont toujours en cours). L'inclisiran possède l'avantage de ne devoir être administré qu'une fois tous les six mois. Les résultats de ces études avec critères d'évaluation cardiovasculaires forts sont nécessaires pour parvenir à une conclusion adéquate quant à sa place dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Le coût élevé de l'inclisiran représente un obstacle majeur à cette approche hypolipémiante.

### Efficacité

- L'efficacité a été étudiée dans trois études de phase III, versus placebo, sur 3660 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, ou présentant un risque équivalent à celui d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, et/ou avec une hypercholestérolémie familiale, sur une période maximale de 18 mois. Une réduction marquée (environ 60%) des taux de LDL-cholestérol (critère d'évaluation intermédiaire) a été rapportée.
- Jusqu'à présent, l'effet de l'inclisiran sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (critères d'évaluation forts) n'a pas été établi. Des études à ce sujet sont toujours en cours. Les résultats de ces études sont primordiaux pour positionner l'inclisiran par rapport aux traitements existants. Une communication à ce sujet est prévue dans nos articles Folia, dès publication de ces données.
- Actuellement il n'y a pas de données provenant d'études comparatives entre l'inclisiran, les inhibiteurs de PCSK9 et les autres traitements hypolipémiants. Une étude par rapport à l'évolocumab est en cours.

### Innocuité

- Les seuls effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont des réactions au site d'injection (8.2%).
- Les études dont on dispose actuellement sont de courte durée (18 mois maximum) et ne permettent pas d'évaluer le profil d'innocuité à long terme de ce médicament destiné à un usage chronique.<sup>9-10</sup>

**Posologie** une injection s.c. tous les 6 mois (3 mois pour la 1<sup>er</sup> répétition). L'inclisiran doit être administré par un professionnel de santé.

**Coût** environ 2200 € par injection, non remboursé au 1<sup>er</sup> septembre 2021.

### ofatumumab (Kesimpta®▼)

L'**ofatumumab (Kesimpta®)**, chapitre 12.3.2.4.6) est un anticorps monoclonal recombinant humain anti-CD20 à administration sous-cutanée mensuelle. Il a pour indication le traitement des formes actives de **sclérose en plaques (SEP)** récurrente chez les adultes (synthèse du RCP). Il existait déjà un autre anticorps monoclonal anti-CD20, à administration intraveineuse semestrielle (ocrelizumab, Ocrevus®). L'ofatumumab est destiné à être utilisé en auto-injection, après une première injection sous la supervision d'un professionnel de santé.

Chez des patients atteints de SEP récurrente, l'ofatumumab a montré une efficacité supérieure au tériflunomide sur le taux annualisé de rechute et la progression du handicap.

Les réactions liées à l'injection et les infections respiratoires et urinaires sont très fréquentes.



**Commentaire du CBIP** La place de l'ofatumumab parmi les différentes options thérapeutiques dans la SEP n'est pas claire. Etant donné qu'il est destiné à être auto-administré, il est important que les patients aient une information claire sur le profil d'innocuité de ce médicament.



#### **Innocuité**

##### Contre-indications

- Hépatite B active, déficit immunitaire sévère, infection sévère active, cancer évolutif.

##### Effets indésirables

- Les plus fréquents : infections respiratoires (40%), réactions systémiques liées à l'injection (20%), réactions au site d'injection et infections des voies urinaires (11%).
- Fréquent (1-10%) : herpès buccal et déficit en IgM.

##### Grossesse

- Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée jusqu'à 6 mois après la dernière dose.
- Si on estime que la balance bénéfice-risque le justifie, et qu'une femme enceinte est traitée par ofatumumab, il y a un risque de baisse des lymphocytes B chez le nourrisson. Dans ce cas, la vaccination du nourrisson ne peut être instaurée que si les taux sont revenus dans les normes.

##### Interactions

- Effectuer les vaccinations avant le début de l'ofatumumab (4 semaines avant pour les vaccins vivants, et 2 semaines avant pour les vaccins inactivés).
- Risque d'effet additif en cas d'utilisation concomitante d'autres immunomodulateurs.

##### Précautions particulières

- Comme pour d'autres traitements de la SEP, il existe un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive.
- Des cas de réactivation d'hépatite B avec insuffisance hépatique et décès ont été décrits avec les anticorps anti-CD20.<sup>11-13</sup>

**Coût** 1722€ pour une injection, remboursé en b!

## **Nouveautés en oncologie**

### **alpélisib (Piqray® ▼ ▼)**

L'**alpélisib (Piqray® ▼ ▼)**, chapitre 13.2.2.8., **usage hospitalier**) est un inhibiteur de PI3KA, administré par voie orale. Il a pour indication, en association avec le fulvestrant, certains **cancers du sein** localement avancés ou métastatiques, présentant une mutation PIK3CA, ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie chez les hommes et les femmes ménopausées (synthèse du RCP).



#### Innocuité

- Les effets indésirables très fréquents (> 20 %) sont similaires à ceux des inhibiteurs de protéines kinases (voir chapitre 13.2.2.). D'autres effets indésirables très fréquents (> 20 %) sont : hypo ou hyperglycémie, augmentation de la créatininémie et des gamma GT, stomatite, hypocalcémie, allongement du TCA, et alopecie.
- Des diarrhées sévères et leurs conséquences cliniques (déshydratation et insuffisance rénale aiguë), des cas graves de pneumopathie interstitielle aiguë ainsi que des réactions cutanées sévères (Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), érythème polymorphe, et DRESS syndrome) ont été rapportés.
- Des hyperglycémies sévères (dont acidocétoses), ont été rapportées. Une auto-surveillance de la glycémie pendant les 4 premières semaines de traitement est recommandée.
- Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez 5,6 % des patients. Le traitement par l'alpélisib ne doit pas être instauré chez les patients présentant une ostéonécrose de la mâchoire suite à un traitement antérieur ou concomitant par biphosphonates ou dénosumab.
- Chez l'animal, l'alpélisib est fœtotoxique et tératogène. L'utilisation d'un préservatif est recommandée chez les hommes dont la partenaire sexuelle est enceinte ou susceptible d'être enceinte.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.<sup>14</sup>

**Coût** 3 392 €/28 jours, non remboursé au 1<sup>er</sup> septembre 2021.

## apalutamide (Erleada®▼)

**L'apalutamide (Erleada®▼, chapitre 13.5.3., usage hospitalier)** est un antiandrogène oral qui a pour indication certains **cancers de la prostate** métastasiques ou avec risque métastatique élevé (synthèse du RCP).



#### Innocuité

- L'apalutamide n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de prédisposition de convulsions.
- Effets indésirables :
  - Très fréquents (>10%) : fatigue, éruption cutanée, hypertension, bouffée de chaleur, arthralgies et fractures, diarrhée, chute et perte de poids.
  - Aussi fréquemment (1 à 10 %) : hypothyroïdie, cardiopathie ischémique et dysgueusie.
  - Des cardiopathies ischémiques, incluant des événements d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par apalutamide.
- Interactions :
  - L'apalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C19, et un inducteur faible du CYP2C9 et de la P-gp (voir Tableau Ic., Tableau Id. et Tableau Ie. dans Intro 6.3.). L'utilisation concomitante avec des médicaments substrats des CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 ou de la P-gp peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de ces médicaments.
- L'apalutamide peut être nocif pour le développement du fœtus. Chez les patients ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer, un préservatif doit être utilisé et associé à une autre méthode de contraception hautement efficace pendant et durant 3 mois après le traitement par apalutamide.<sup>15</sup>

**Coût** 3101€ pour un mois de traitement, remboursé en a!

## Nouvelles indications

### béclométhasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

- L'association de **béclométhasone, formotérol et glycopyrronium (Trimbow®**, chapitre 4.1.6) est une trithérapie à base de corticostéroïde inhalé (CSI),  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action (LABA) et anticholinergique à longue durée d'action (LAMA). Elle a reçu comme nouvelle indication le **traitement d'entretien de l'asthme** chez les adultes insuffisamment contrôlés sous traitement de fond par CSI et LABA à dose moyenne et qui ont présenté au moins une exacerbation au cours de l'année précédente (synthèse du RCP). Elle n'est pas indiquée pour le traitement à la demande. Le RCP mentionne aussi un dosage supérieur, qui n'est pas encore commercialisé (172/5/9 mcg).
- La place des trithérapies dans l'asthme n'est pour l'instant pas claire. Sur le critère clinique des exacerbations, la plus-value de cette trithérapie par rapport à une bithérapie est cliniquement peu pertinente. Nous ne disposons pas de résultats sur d'autres critères cliniques tels que symptômes ou qualité de vie.



Dans l'étude TRIMARAN, la trithérapie a été comparée à une dose identique de béclométhasone + formotérol (avec une faible dose de CSI dans les deux bras). Chez des adultes non contrôlés sous bithérapie (n = 1 155) et suivis pendant 52 semaines, la trithérapie a été légèrement plus efficace sur le critère primaire du nombre d'exacerbations modérées à sévères : une exacerbation en moins sur 3 ans (cette étude a aussi été discutée dans le Folia de septembre 2020 *Traitement de fond de l'asthme* étape 4).

- Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières, voir Répertoire : béclométhasone, formotérol, glycopyrronium.<sup>16,17</sup>

**Posologie** : 2 inhalations 2 x p.j.

**Coût** : 164€ pour un mois de traitement, remboursé en b

### dapagliflozine (Forxiga® ▼ 🚫)

La **dapagliflozine (Forxiga®** ▼ 🚫, chapitre 5.1.8.) a reçu une nouvelle indication indépendamment de la présence d'un diabète : le traitement de la **maladie rénale chronique** chez l'adulte (synthèse du RCP). Le bénéfice rénal de la dapagliflozine a été étudié chez environ 4300 patients en insuffisance rénale chronique, présentant une albuminurie importante, en présence ou non d'un diabète de type 2. Dans cette étude, la dapagliflozine en ajout à un traitement par IECA ou sartans, s'est montrée efficace versus placebo sur un critère d'évaluation composite d'aggravation sévère de la fonction rénale ou de mortalité d'origine cardio-vasculaire ou rénale (voir aussi Folia de février 2021). Toutefois, cette étude a été arrêtée prématurément et seul environ 1/3 des patients étudiés étaient non diabétiques, ce qui complique l'interprétation des résultats, surtout pour le sous-groupe sans diabète. Aucune étude n'a été réalisée chez des patients non diabétiques ne présentant pas d'albuminurie. Selon cette étude, le profil de sécurité de la dapagliflozine semble similaire quel que soit le statut diabétique du patient. Chez les patients diabétiques, l'usage des gliflozines, dont la dapagliflozine, est associé à des effets indésirables rares mais potentiellement sévères incluant un risque d'acidocétose diabétique. En cas d'élargissement de population cible (lié à l'élargissement d'indication), il importe aussi de considérer l'élargissement de ces risques. A l'heure actuelle, chez les patients non diabétiques, il n'y a pas de données de pharmacovigilance et le profil de sécurité, notamment à long terme, est encore inconnu. La posologie recommandée dans la maladie rénale chronique est de 10 mg 1x/jour.<sup>18</sup> Actuellement (situation au 1<sup>er</sup> septembre 2021), la dapagliflozine n'est pas remboursée pour ses indications hors diabète.

### Nouvelles formes

#### amoxicilline 750 mg (Amoxicillin AB®)

L'**amoxicilline** est maintenant disponible à un dosage de **750 mg**, sous forme de comprimés dispersibles (**Amoxicillin AB®**, chapitre 11.1.1.1.3.). Cette forme offre principalement une alternative au sirop pour certains enfants chez qui la dose est déterminée en fonction du poids. Selon les recommandations de la

BAPCOG, les posologies adultes nécessitent, en fonction de l'indication, un dosage de 500 mg ou de 1 g 3x/jour.

### oxybutynine intravésicale (Vesoxx®)

L'**oxybutynine** existe maintenant en solution pour **injection intra-vésicale (Vesoxx®**, chapitre 7.1.1) avec pour indication l'hyperactivité vésicale chez les patients à partir de l'âge de 6 ans présentant des anomalies de la moëlle épinière, qui ont recours au cathétérisme intermittent et chez qui la prise orale d'anticholinergique n'est pas suffisamment efficace (synthèse du RCP). Elle est destinée à être administrée par le patient ou son entourage-soignant.

Pour le profil d'innocuité, voir Intro 6.2.3 et 7.1.1. L'administration intravésicale pourrait diminuer le risque d'effets indésirables systémiques et d'interactions, mais la prudence reste de mise.<sup>19</sup>

**Coût** 1 897€ pour 100 seringues pré-remplies, non remboursé au 1<sup>er</sup> septembre 2021.

## Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

### ciclopirox crème (Mycosten®)

Le **ciclopirox sous forme de crème** (Mycosten®, chapitre 15.1.3) est retiré du marché. Pour le traitement des **dermatites séborrhéiques** légères à modérées du visage, le kétoconazole sous forme de shampooing cutané est une alternative [voir Folia janvier 2019].

### imipramine 25 mg (Tofranil®)

L'**imipramine 25 mg** (Tofranil®, chapitre 10.3.2.1), un **antidépresseur tricyclique**, est retirée du marché.

Les comprimés de 10 mg sont toujours disponibles. Etant donné la posologie conseillée dans la dépression (50 à 100 mg par jour), la disparition du haut dosage est problématique puisqu'elle obligera les patients à prendre de 5 à 10 comprimés par jour.

### maprotiline (Ludiomil®)

La **maprotiline** (Ludiomil®, chapitre 10.3.2.1), un **antidépresseur apparenté aux tricycliques**, est retirée du marché. Des symptômes de sevrage ne sont pas exclus en cas d'arrêt brutal. Un arrêt progressif est conseillé. Si l'indication de traitement est toujours présente, le passage à un autre antidépresseur est une option, en concertation avec un spécialiste. Pour les principes d'arrêt ou de passage à un autre antidépresseur, voir aussi le Folia d'avril 2019.

### naphazoline + phéniramine collyre (Naphcon-A®)

Le **collyre à base de naphazoline + phéniramine** (Naphcon-A®, chapitre 16.3.) est retiré du marché. Il n'y a plus de collyre à base de phéniramine ou de naphazoline ni d'association contenant un décongestionnant et un antihistaminique à usage ophtalmique, sur le marché belge. D'autres antihistaminiques et décongestionnants restent disponibles en mono-préparation. La place des collyres décongestionnants n'est pas établie et leur utilisation est à déconseiller. En cas d'**irritation banale des conjonctives**, les larmes artificielles sont à préférer. En cas d'allergie, les collyres antiallergiques en mono-préparation sont préférables.

## Autres modifications

### Modifications de remboursement certains contraceptifs

Depuis le 1<sup>er</sup> septembre, **certaines associations estroprogestatives à usage contraceptif ne sont plus remboursées chez les femmes à partir de 25 ans**. Il s'agit des spécialités Levorichter 30® et Microgynon 30® (chapitre 6.2.1.1. Préparations de deuxième génération), Désorelle® 20 et 30, Lindynette® 20 et 30 (chapitre 6.2.1.1. Préparations de troisième génération). Elles restent par contre remboursées, en partie

ou en totalité (lettre « a ») chez les femmes de moins de 25 ans (sigle « J ») et les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM). D'autres spécialités ayant la même composition, notamment des génériques, sont toujours remboursées.

## Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- RoActemra® : rupture d'approvisionnement et recommandations pour la prise en charge du risque de poussée des maladies inflammatoires.

## Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir [Folia décembre 2019](#).

- Les adalimumab (Humira® ▼), somatotropine (Norditropin®), fedratinib (Inrebic®, non encore commercialisé) et nivolumab (Opdivo® ▼) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Humira®, Norditropin®, Inrebic®, Opdivo®.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 8 septembre 2021
- LAREB Pregnancy. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>, consulté la dernière fois le 10 septembre 2021.
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté la dernière fois le 10 septembre 2021.
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>, consulté la dernière fois le 10 septembre 2021.

## Sources spécifiques

- 1 Doptelet® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 EMA-EPAR Assessment Report Doptelet : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 3 EMA-EPAR Assessment Report variation : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 4 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):213-27
- 5 *Med Lett Drugs Ther.* 2021 May 31;63(1625):81-3
- 6 EMA EPAR-Assessment Report Vocabria® : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 7 Vocabria® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 Rekambys® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Leqvio® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Inclisiran; veelbelovende behandeling bij primaire hypercholesterolemie of gecombineerde dyslipidemie. *Pharma Selecta* 2021 ( juni ) *Pharm Sel* 2021;37:36-39.
- 11 Kesimpta® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 12 *Med Lett Drugs Ther.* 2020 Dec 28;62(1614):203-5
- 13 *Med Lett Drugs Ther.* 2021 Mar 22;63(1620):42-8
- 14 Piqray® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 15 Erleada® Résumé des Caractéristiques du Produit

**16** Trimbow® Résumé des Caractéristiques du Produit

**17** GINA 2021-Main Report :<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

**18** EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/WS1941,  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

**19** Vesoxx® Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Priapisme d'origine médicamenteuse

Le priapisme correspond à une érection persistante du pénis pendant plusieurs heures, non associée à une excitation sexuelle. Le priapisme est **rare, mais** constitue une **urgence médicale** (risque de séquelles irréversibles telles qu'une nécrose du tissu érectile avec insuffisance érectile irréversible). On distingue le priapisme ischémique (« priapisme à faible débit »), qui est le plus fréquent (plus de 95 % des cas), du priapisme non ischémique qui est souvent d'origine traumatique. Les causes du priapisme ischémique sont diverses. Des cas de priapisme ont également été décrits chez la femme, mais ce phénomène reste exceptionnel et peu documenté.



- L'incidence du priapisme pénien est de l'ordre de 0,5 à 1 cas pour 100 000 hommes par an (plus fréquent chez les patients atteints de drépanocytose).
- Causes du priapisme ischémique :
  - maladies hématologiques : drépanocytose (y compris chez les enfants), hémoglobinopathies (thalassémies) et thrombocytoses
  - patients hémodialysés
  - cancers urogénitaux et des intestins
  - maladies neurologiques (sclérose en plaques, atteinte de la moëlle épinière)
  - infections pelviennes
  - troubles métaboliques (amyloïdoses, goutte, maladie de Fabry)
  - consommation d'alcool et de certaines drogues telles que la cocaïne, le cannabis et le crack.

**Certains médicaments ont aussi été impliqués dans le priapisme ischémique, notamment ceux ayant des effets alpha-bloquants et/ou vasodilatateurs (voir ci-dessous).** Le risque de priapisme lié à un médicament augmente souvent avec la dose et en présence d'autres facteurs de risque (voir « plus d'infos » ci-dessus), ou en cas de prise d'alcool ou de drogues.

Les médicaments sont la cause la plus fréquente des priapismes péniens (25 % des cas) ou clitoridiens chez l'adulte. On peut supposer que les médicaments impliqués dans les priapismes péniens exposent aussi aux priapismes clitoridiens.

**Le priapisme est une urgence médicale : le patient doit être redirigé vers l'hôpital. Une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire pour prévenir des conséquences irréversibles. Il convient de rechercher une cause médicamenteuse et d'arrêter le médicament suspect ou en cause pour éviter une récurrence.**

La liste ci-dessous des **médicaments impliqués dans le priapisme ischémique** est basée sur un article récent de *La Revue Prescrire*<sup>1</sup>. **Cette liste n'est pas exhaustive.**

- **Antipsychotiques** : environ 50 % des priapismes d'origine médicamenteuse sont causés par un antipsychotique, mais l'incidence reste faible même avec les antipsychotiques ; tous les antipsychotiques sont concernés, aussi bien les classiques que les atypiques, bien que certains RCP ne mentionnent pas cet effet indésirable. Le mécanisme serait lié aux propriétés alpha-bloquantes de ces médicaments. Le priapisme peut apparaître rapidement après le début de la prise de l'antipsychotique, mais parfois aussi après une longue période ou après une augmentation de la dose.
- **Antidépresseurs** :
  - surtout la trazodone, médicament particulièrement associé à la survenue de priapismes (incidence sur base d'une étude : 1,5 cas pour 100 000 personnes-années, s'élevant à 2,9 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes de plus de 40 ans ; mécanisme lié à l'effet alpha-bloquant)
  - autres antidépresseurs impliqués :
    - ISRS : (es)citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline
    - bupropione
    - mirtazapine.

- **Médicaments du TADH** : atomoxétine et méthylphénidate.
- **Médicaments de la dysfonction érectile** :
  - inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil
  - yohimbine
  - alprostadil (en crème et en injection intracaverneuse).
- **Médicaments de l'hypertrophie bénigne de la prostate** : alpha1-bloquants alfuzosine, silodosine, tamsulosine, térazosine.
- **Divers** : entre autres mélatonine, testostérone (surdosage), héparines, warfarine.

## Source spécifique

1 Priapismes d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire, 2020 ; 40 : 348-51

### 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.