FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2024

FOCUS

Acides gras oméga-3: plus d'inconvénients que d'avantages?

Sur base de récentes méta-analyses, l'EMA met en garde contre un risque accru de FA associé aux préparations (fortement dosées) d'acides gras oméga-3. En raison du manque de preuves d'efficacité, le rapport bénéfice/risque semble actuellement négatif.

Préférer les associations LABA + LAMA aux associations CSI + LABA dans la BPCO ?

Les résultats concernant l'efficacité des bithérapies LABA + LAMA versus CSI + LABA dans la BPCO ne sont pas univoques. Les CSI + LABA augmentent le risque de pneumonie.

LU POUR VOUS

Isotrétinoïne: risque suicidaire et troubles psychiatriques?

Une méta-analyse d'études observationnelles publiée dans le journal*JAMA Dermatology* montre que les utilisateurs d'isotrétinoïne ne présentent pas de risque accru de tentative de suicide ou de troubles psychiatriques. Que faut-il savoir de cette étude?

Eczéma chez les enfants : quel émollient choisir ?

Chez les enfants atteints d'eczéma, il n'y a pas de différence en termes d'efficacité et de sécurité entre les différentes formes d'émollients (lait, crème, gel ou pommade).

ACTUALITÉS

Comment tirer le maximum du Répertoire ?

Précision concernant la mention « sécable » dans le Répertoire

Depuis peu, nous précisons dans le Répertoire au niveau des comprimés si leur ligne de sécabilité permet de les diviser en doses égales (sécables *quantitativement*) ou de les diviser uniquement pour faciliter la prise (sécables *non quantitativement*).

AUDITORIUM

Nouvel e-learning: Folia Quiz – Contraception d'urgence

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- atogépant (Aquipta®)
- maribavir (Livtencity®▼)

Nouveautés en oncologie
- nivolumab + rélatlimab (Opdualag®▼)
- trémélimumab (Imjudo®▼)

Nouvelles indications
- alirocumab (Praluent®)
- empagliflozine (Jardiance®)

Arrêts de commercialisation
- eptifibatide (Integrilin®)
- étravirine 25 mg (Intelence®)
- sennoside B (Grains de Vals Senna®)

Indisponibilités critiques
- dulaglutide (Trulicity®)
- olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera®)

Remboursements
- dapagliflozine 10 mg (Forxiga®)

PHARMACOVIGILANCE

Pseudoéphédrine : nouveaux effets indésirables cérébrovasculaires graves

Les autorités sanitaires européennes ont identifié deux effets indésirables cérébrovasculaires rares mais potentiellement graves avec la pseudoéphédrine : le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS). Le point de vue du CBIP reste que la balance bénéfices-risques des vasoconstricteurs à usage oral est négative.

Acides gras oméga-3: plus d'inconvénients que d'avantages?

Diverses méta-analyses montrent un risque accru de fibrillation auriculaire (FA) lors de l'utilisation de préparations à base d'acides gras oméga-3. Par conséquent, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé d'ajouter la FA parmi les effets indésirables fréquents (1-10 %) dans les RCP des médicaments à base d'acides gras oméga-3.
En ce qui concerne l'efficacité des compléments d'acides gras oméga-3 dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire, 2 grandes études négatives complémentaires ont été publiées ces dernières années.
Après une nouvelle évaluation de la balance bénéfice-risque, le CBIP maintient sa position: sur base des preuves actuellement disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

Un apport majoré d'acide gras polyinsaturés (y compris d'acides gras oméga-3 et oméga-6) a un effet positif sur le profil lipidique dans le sang (diminution des VLDL et des triglycérides)[1]. C'est pourquoi la substitution des acides gras saturés et mono-insaturés par des acides gras polyinsaturés dans l'alimentation est proposée par de nombreux experts et guides de pratique clinique en tant que mesure non médicamenteuse visant à influencer positivement le risque cardio-vasculaire[2-4]. En revanche, les guides de pratique clinique ne recommandent pas les compléments d'acides gras oméga-3 (acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA))[2-4], à l'exception de l'icosapent éthyl (dans les limites de l'étude REDUCE-IT, cf. ultra)[3,4].

L'Agence européenne des médicaments (EMA) met à présent en garde contre un risque accru de fibrillation auriculaire (FA) lors de l'utilisation de compléments à base d'acides gras oméga-3 sous la forme d'esters éthyliques (voir site web de l'EMA et communiqué de l'AFMPS). Au vu de l'incertitude qui règne encore quant à l'efficacité de ces compléments en prévention cardio-vasculaire, une nouvelle évaluation des avantages et des inconvénients s'impose.
Dans cet article, nous faisons d'abord le point sur les données disponibles concernant l'efficacité des compléments à base d'acides gras oméga-3. Nous discuterons ensuite du risque accru de fibrillation auriculaire associé à ces compléments.

Efficacité

L'efficacité des acides gras oméga-3 en termes de prévention cardio-vasculaire est controversée depuis quelque temps déjà. Quelques études plus anciennes ont établi un bénéfice limité pour les compléments à base d'acides gras oméga-3 sur divers critères d'évaluation forts dans des populations spécifiques (après un infarctus aigu du myocarde ou en cas d'insuffisance cardiaque), mais aucune étude ou méta-analyse plus récente n'a pu le confirmer (voir Folia de juin 2013). Par conséquent, en décembre 2018, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé que les médicaments à base d'acides gras oméga-3 ne pouvaient plus être considérés comme efficaces dans la prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires après un infarctus du myocarde[5]. Depuis lors, la seule préparation à base d'acides gras oméga-3 enregistrée comme médicament en Belgique (Omacor®) n'a plus que l'hypertriglycéridémie comme seule indication.

Dans les Folia de septembre 2019, suite à la publication de 3 grandes études randomisées contrôlées par placebo avec des acides gras oméga-3 (les études négatives ASCEND[6] et VITAL[7] et l'étude positive, mais contestée, REDUCE-IT[8]), nous avons conclu que les preuves d'un effet bénéfique des acides gras oméga-3 sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires étaient insuffisantes. Bien que les résultats de l'étude REDUCE-IT avec l'icosapent éthyl (Vazkepa®) soient contestés en raison de l'utilisation d'huile minérale en tant que placebo (possiblement associée à des effets négatifs sur les lipides sanguins dans le groupe placebo), la FDA et l'EMA l'ont malgré tout autorisé pour la prévention cardio-vasculaire. Selon le RCP, l'indication est la suivante: prévention cardio-vasculaire chez les patients à haut risque cardio-vasculaire (patients avec maladie cardio-vasculaire existante ou diabète de type 2 et au moins 1 autre facteur de risque cardio-vasculaire), déjà traités par une statine et présentant un taux de triglycérides élevé. Si le médicament n'est pas encore commercialisé en Belgique, il est disponible dans certains de nos pays voisins.
Depuis la publication de cet article Folia, 2 études négatives complémentaires ont encore été publiées pour les acides gras oméga-3 dans la prévention cardio-vasculaire: OMEMI[9] et STRENGTH[10].

L'étude OMEMI a inclus 1 027 patients âgés (de 70 à 82 ans) ayant récemment subi un infarctus du myocarde. Après 2 ans, aucun avantage n'a été observé suite à la prise quotidienne de 1,8 g d'acides gras oméga-3, par rapport à un placebo, sur un critère d'évaluation combiné associant la morbidité cardio-vasculaire et la mortalité globale[9].
L'étude STRENGTH portant sur 13 078 patients présentant un haut risque cardio-vasculaire, une hypertriglycéridémie et un faible taux de cholestérol HDL sous traitement par statine, a été interrompue prématurément; après un suivi médian de 42 mois, il n'y avait aucune différence entre le groupe traité par une forte dose d'acides gras oméga-3 (4 g/jour) et le groupe placebo en termes de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires[10].

Une méta-analyse (15 RCT, 141 164 patients) ayant regroupé les études plus anciennes et plus récentes, révèle un avantage très limité, mais statistiquement significatif, en faveur des compléments à base d'acides gras oméga-3, par rapport au placebo, en termes de *major adverse cardiovascular events (MACE)* (RR: 0,95; IC à 95%: 0,91 à 0,99) et de mortalité cardio-vasculaire (RR: 0,94; IC à 95%: 0,88 à 0,99)[11]. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le plan de la mortalité globale (RR: 0,98; IC à 95%: 0,93 à 1,02).
Les études incluses dans la méta-analyse étaient très hétérogènes, tant en ce qui concerne la population de patients (risque cardio-vasculaire, antécédents cardio-vasculaires, comorbidités) qu'en ce qui concerne les compléments utilisés (dose, composition).
L'interprétation des résultats doit également tenir compte du fait que les résultats de la méta-analyse sont fortement influencés par l'étude contestée REDUCE-IT. Lorsque l'étude REDUCE-IT était exclue des analyses, il n'y avait plus aucun avantage en faveur des compléments à base d'acides gras oméga-3, par rapport au placebo, sur le critère d'évaluation MACE.

Risque accru de fibrillation auriculaire

Une association entre l'utilisation d'acides gras oméga-3 et un risque accru de fibrillation auriculaire a déjà été suggérée: dans certaines études plus anciennes ainsi que dans les études ASCEND et VITAL, une incidence plus élevée de fibrillation auriculaire a été observée dans les groupes traités avec des acides gras oméga-3 par rapport aux groupes sous placebo, mais les différences n'ont jamais été significatives[6,7]. Dans les Folia de septembre 2019, nous signalions déjà le risque significativement majoré de FA dans l'étude REDUCE-IT avec l'icosapent éthyl par rapport au placebo[8].
Le risque de FA s'est à présent également révélé significativement plus élevé dans le groupe acides gras oméga-3 que dans le groupe placebo de l'étude STRENGTH[10]. En ce qui concerne l'étude OMEMI, le risque de FA était également plus élevé dans le groupe d'intervention, mais la différence était tout juste non significative[9].

Ces dernières années, plusieurs méta-analyses[11-13] menées sur base des études ci-dessus ont aussi montré une incidence significativement plus élevée de FA chez les patients traités par des acides gras oméga-3, par rapport au placebo (HR: 1,25; IC à 95%: 1,07 à 1,46)[12]. L'incidence de FA était plutôt faible (4,0% dans le groupe oméga-3 et 3,3% dans le groupe placebo)[13]. Le risque de FA semble plus élevé avec les doses plus fortes (≥ 1 g par jour) qu'avec les doses plus faibles (< 1 g par jour) (HR: 1,49; IC à 95%: 1,04 à 2,15)[12]. Les études incluses dans ces méta-analyses étaient, elles aussi, très hétérogènes (au niveau de la population étudiée et des compléments utilisés, mais aussi au niveau de la définition du critère d'évaluation de FA).

Sur base des données ci-dessus, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)) de l'EMA a décidé que la fibrillation auriculaire devait être reprise parmi les effets indésirables fréquents (1-10 %) dans les RCP des médicaments à base d'acides gras oméga-3 sous la forme d'esters éthyliques (voir site web de l'EMA et communiqué de l'AFMPS). Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) à ce sujet est disponible sur le site web de l'AFMPS.

Commentaire du CBIP

Les acides gras oméga-3 peuvent être administrés sous la forme de triglycérides, d'esters éthyliques ou d'acides gras libres. Il n'est pas toujours simple d'identifier la forme sous laquelle les acides gras oméga-3 sont présents dans les préparations, en particulier pour les nombreux compléments alimentaires disponibles.
La mise en garde de l'EMA ne s'applique qu'aux médicaments à base d'acides gras oméga-3 sous la forme d'esters éthyliques, qui constituaient l'objet spécifique d'un rapport périodique actualisé de sécurité (Periodic Safety Update Report, PSUR); en effet, ce sont les seules formes d'acides gras oméga-3 enregistrées comme médicaments en Europe. Concrètement, il s'agit d'Omacor® (DHA+EPA) et de Vazkepa® (monopréparation d'EPA (icosapent éthyl), non disponible en Belgique).
De nombreuses préparations à base d'acides gras oméga-3 sont néanmoins aussi disponibles comme compléments alimentaires (uniquement DHA+EPA). Des renseignements pris auprès des fabricants révèlent que la plupart des compléments alimentaires fortement dosés à base d'acides gras oméga-3 contiennent également des esters éthyliques, bien qu'ils ne soient pas toujours clairement mentionnés dans la composition sur l'emballage. Il convient donc aussi de tenir compte d'un risque accru de fibrillation auriculaire lors de l'utilisation de compléments alimentaires (fortement dosés).
Les méta-analyses sur lesquelles se base l'EMA contiennent aussi des études avec d'autres formes d'acides gras oméga-3 et, dans l'étude STRENGTH, un risque accru de fibrillation auriculaire a également été constaté lors de l'utilisation d'acides gras oméga-3 sous la forme d'acides gras libres[10]. Cette mise en garde devrait donc peut-être s'étendre à toutes les formes d'acides gras oméga-3.

Conclusion

L'efficacité des acides gras oméga-3 pour la prévention cardio-vasculaire est incertaine. Au cours des 5 dernières années, 5 grandes études randomisées ont été publiées, dont une seule — controversée, qui plus est — a pu démontrer un résultat favorable. À l'inverse, un risque accru de fibrillation auriculaire est aujourd'hui clairement établi, en particulier avec les doses plus fortes

(≥ 1 g/jour). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de ces produits semble actuellement négatif.
Le CBIP maintient sa position selon laquelle, sur la base des preuves actuelles disponibles, les compléments d'acides gras oméga-3 actuellement disponibles en Belgique (DHA+EPA) n'ont pas leur place en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. Pour les monopréparations d'EPA, et plus spécifiquement pour l'icosapent éthyl (qui n'est toutefois pas encore disponible en Belgique), des recherches complémentaires, avec un placebo neutre fiable, sont nécessaires pour clarifier leur efficacité et pour permettre de peser correctement les avantages et les inconvénients[14,15].

Noms des spécialités concernées (uniquement les préparations enregistrées comme médicaments)

- Acides gras oméga-3 (DHA+EPA): Omacor®
- Icosapent éthyl (EPA seul, pas encore commercialisé en Belgique): Vazkepa®

Sources

1 Omega-3 fatty acids. Martindale: the complete drug reference. Consulté le 12/01/2024.

2 Nederlands Huisartsengenootschap. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard M84. Published: juni 2019. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement

3 National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Nice Guideline NG238. Published: 14 December 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ng238

4 European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*Eur Heart J* 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

5 European Medicines Agency. EMA confirms omega-3 fatty acid medicines are not effective in preventing further heart problems after a heart attack. Via: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines (Last updated: 13/06/2019).

6 Bowman L, Matham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus*N Engl J Med* 2018;379:1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989

7 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer*N Engl J Med* 2019;380:23-32. doi: 10.1056/NEJMoa1811403

8 Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia*N Engl J Med* 2019;380:11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792s

9 Kallstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. Circulation 2021;143:528-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209

10 Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268-80. doi: 10.1001/jama.2020.22258

11Yan J, Liu M, Yang D, Zhang Y, An F. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022 Sep 14. doi: 10.1007/s10557-022-07379-z

12 Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2021;144:1981-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654

13 Jia X, Gao F, Pickett JK, Al Rifai M, Birnbaum Y et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Treatment and Atrial Fibrillation in Cardiovascular Outcome Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35:793-800. doi: 10.1007/s10557-021-07204-z

14 Curfman G. Do omega-3 fatty acids benefit health?*JAMA* 2020;324:2280-1. doi: 10.1001/jama.2020.22898

15 Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS. Effects of omega-3 fatty acids on major adverse cardiovascular events. What matters most: the drug, the dose or the placebo? JAMA 2020;324:2262-4. doi: 10.1001/jama.2020.22387

Préférer les associations LABA + LAMA aux associations CSI + LABA dans la BPCO ?

Dans la BPCO, les données actuelles ne permettent toujours **pas** de faire un **choix clair entre les bithérapies LABA + LAMA ou CSI + LABA**.
Bien que GOLD 2024 n'accorde plus de place aux associations CSI + LABA, une *Cochrane Review* et une étude de cohorte publiée dans le *JAMA* obtiennent des résultats non concordants qui ne permettent **pas de conclure à une efficacité supérieure des** associations **LABA + LAMA** sur les symptômes ou la réduction des exacerbations.Les associations **CSI + LABA** entraînent par contre **plus de pneumonies**, sans mortalité supplémentaire.

Introduction

Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le traitement médicamenteux comprend l'utilisation de :

- Bronchodilatateurs
  - β_2-mimétiques (SABA : short-acting beta-agonists et LABA : long-acting beta agonists)
  - Anticholinergiques (SAMA : short-acting muscarinic antagonists et LAMA : long-acting muscarinic antagonists)
- Corticostéroïdes inhalés (CSI)

Selon les guidelines[1-4], la première étape du traitement est un bronchodilatateur.
Quand un bronchodilatateur n'est pas suffisant pour contrôler les symptômes et/ou en cas d'exacerbations, quelle est la stratégie à adopter? L'ajout d'un autre bronchodilatateur (bithérapie LABA + LAMA) ou d'un CSI (bithérapie CSI + LABA) ?

Dans cet article, nous présentons les résultats de deux publications de 2023 comparant les deux bithérapies : une *Cochrane Review*[5] qui est un update d'une *Cochrane Review* discutée dans le Folia de 2018 sur le traitement de la BPCO stable, et une étude de cohorte parue dans le *JAMA*[6].

Cochrane Review

Protocole

Dans l'update 2023, 8 études ont été ajoutées (total 19 études, 2 études non-sponsorisées). La plupart des études sont des RCT en double aveugle, sauf 2 en open-label. 22 354 patients avec une BPCO stable ont été inclus. Les participants étaient majoritairement masculins (70%), âge moyen 64 ans et VEMS (volume expiratoire maximal seconde) à 51% de la valeur prédite. 13 études ont inclus des patients avec une BPCO modérée à sévère, sans exacerbation récente. 4 études ont inclus uniquement des patients ayant présenté récemment une exacerbation, ce qui représente 65% du total des participants.
Une bithérapie LABA + LAMA ou CSI + LABA a été évaluée pendant des périodes variant de 6 à 52 semaines.

Résultats

Contrairement à la Cochrane de 2017, l'update de 2023 n'a pas mis en évidence de bénéfice des associations LABA + LAMA sur les exacerbations ou la qualité de vie par rapport aux CSI + LABA.

En 2023, les résultats sont les suivants :

- Sur les **critères d'évaluation primaires exacerbations, qualité de vie et effets indésirables sévères**, les résultats n'ont **pas** montré **de différence** entre les deux bithérapies. Le **VEMS** a été plus **amélioré sous LABA + LAMA** que sous CSI + LABA.

  - ≥ 1 exacerbation : OR 0,91, 95% CI 0,78 à 1,06, degré de certitude modéré (hétérogénéité)
  - Qualité de vie (score SGRQ) : MD -0,57, 95% CI -1,36 à 0,21, degré de certitude modéré (hétérogénéité)
  - Effets indésirables sévères : OR 1,02, 95% CI 0,91 à 1,15, degré de certitude élevé
  - VEMS : MD 0,07, 95% CI 0,05 à 0,08 degré de certitude modéré (hétérogénéité).

- Les autres résultats sont des **critères d'évaluation secondaires**. Il n'y a **pas** eu **de différence** au niveau **d'une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie** (définie par une différence de ≥4 points du score SGRQ).
- Les patients sous **CSI + LABA** ont présenté **plus de pneumonies** (5% versus 3% sous LABA+LAMA, NNH=50). Par contre la **mortalité toutes causes** a été légèrement **plus élevée sous LABA + LAMA** (1,4% versus 1% sous CSI + LABA, NNH=250).

- Pneumonies : 5% sous CSI + LABA versus 3% sous LABA + LAMA. OR 0,61, 95% CI 0,52 à 0,72, degré de certitude élevé
- Mortalité toutes causes : 1% sous CSI + LABA versus 1,4% sous LABA + LAMA. OR 1,35, 95% CI 1,05 à 1,75, degré de certitude modéré (faible nombre d'événements)
- Amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie (différence score SGRQ ≥4 points) : OR 1,06, 95% CI 0,90 à 1,25, degré de certitude modéré.

Limites

- Selon les auteurs de la *Cochrane Review* , le degré de confiance en ces résultats est de modéré à élevé. Le risque de biais est généralement faible, sauf concernant les conflits d'intérêt (17 études sur 19 sont sponsorisées).
- Il n'a pas été possible de faire les analyses de sous-groupes pré-spécifiées en fonction du degré de sévérité de la BPCO par manque de données sur les participants dans les différentes études.
- Aucune étude n'a évalué le risque d'hospitalisation liée à une exacerbation.
- Les études étaient variables concernant l'exclusion de personnes souffrant d'asthme ou avec une éosinophilie sanguine. Sachant que ces catégories sont plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par CSI, les résultats peuvent avoir été influencés en faveur des CSI.
- Concernant la mortalité plus élevée sous LABA + LAMA, les auteurs précisent que le nombre d'événements était faible. Il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire qui mériterait de faire l'objet d'autres études. A notre connaissance, c'est la seule étude qui a montré une augmentation de la mortalité sous LABA + LAMA versus CSI + LABA.[5]

Etude de cohorte (*JAMA*)

Protocole

L'étude publiée dans le *JAMA* est une étude de cohorte « propensity score matched » basée sur les données d'une compagnie d'assurance américaine. 137 833 patients avec un diagnostic de BPCO ont été inclus (âge moyen 70 ans, minimum 40 ans pour l'inclusion, 50,4% de femmes). Les patients avec un diagnostic d'asthme ou ayant reçu une trithérapie CSI + LABA + LAMA ont été exclus. Ils étaient enregistrés depuis au moins un an dans la base de données, et ont été inclus dans l'étude à partir d'une première prescription de LABA + LAMA ou de CSI + LABA. 30 216 paires de patients ont été utilisées pour l'analyse.
De nombreux facteurs confondants ont été pris en compte.

Résultats

Deux critères primaires ont été utilisés dans cette étude.

- Le premier est la survenue d'une **première exacerbation modérée à sévère**. Une exacerbation modérée est définie dans l'étude comme une exacerbation nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes oraux pendant 5 à 14 jours. Une exacerbation sévère est définie comme une exacerbation nécessitant une hospitalisation.
- Le second critère primaire est la survenue d'une **pneumonie nécessitant une hospitalisation**.

Pour les 2 critères, les **résultats** ont été **en faveur des LABA + LAMA par rapport aux CSI + LABA** : -8% pour les exacerbations modérées à sévères et -20% pour les hospitalisations pour pneumonie.

- Exacerbation modérée à sévère : - 8%, HR 0,92 ; 95% CI, 0,89 à 0,96. Réduction absolue de 43 événements par 1 000 personnes-années
- Hospitalisation pour pneumonie : -20%, HR 0,80 ; 95% CI, 0,75 à 0,86. Réduction absolue de 21,9 événements par 1 000 personnes-années

Les résultats sur le critère des exacerbations n'étaient plus statistiquement significatifs lors d'analyses de sous-groupes pré-spécifiées telles que le stade selon GOLD, les antécédents d'exacerbation ou l'éosinophilie.

Limites

Selon les auteurs, en plus d'être une étude observationnelle, cette étude présente plusieurs limites.

- La durée de suivi était courte : jusqu'à la survenue du critère d'évaluation, et maximum un an.
- Les analyses ont été liées à la délivrance de prescriptions médicales. Ce qui n'implique pas d'office que les patients ont pris leur traitement ou l'ont pris correctement.

- Les patients recevant une association CSI + LABA présentaient en général une BPCO plus sévère, et avaient moins accès aux soins que les patients sous LABA + LAMA.
  Cela peut avoir pour conséquence la survenue d'événements plus défavorables dans le groupe CSI + LABA. Les auteurs n'excluent pas la possibilité de facteurs confondants résiduels.[6]

Commentaire du CBIP

- Il reste difficile de faire un choix entre bithérapie LABA + LAMA versus CSI + LABA dans la BPCO.
- GOLD 2024 n'accorde plus de place aux associations CSI + LABA. Cependant, les dernières études analysées dans cet article ne montrent pas de manière univoque une supériorité des associations LABA + LAMA par rapport aux CSI + LABA en termes de soulagement des symptômes ou de réduction du nombre d'exacerbations.
- Ces études confirment par contre le risque plus élevé de pneumonies sous CSI + LABA, mais ce risque ne semble pas entraîner de décès supplémentaires.
- La *Cochrane Review* mentionne pour la première fois une mortalité toutes causes plus élevée sous LABA + LAMA. Les causes de décès ne sont pas rapportées. Ces résultats sont à prendre avec précautions, vu le faible nombre d'événements. Puisqu'il s'agit de mortalité globale, il serait intéressant de disposer d'études supplémentaire à ce sujet.

Liste des associations fixes LABA + LAMA et CSI + LABA ayant la BPCO comme indication dans le RCP

LABA + LAMA

Voir aussi Répertoire

- Aclidinium + formotérol : Duaklir®
- Glycopyrronium + indacatérol : Ultibro®
- Tiotropium + olodatérol : Spiolto®, Yanimo®
- Uméclidinium + vilantérol : Anoro®

CSI + LABA

Voir aussi Répertoire

- Formotérol + budésonide : Symbicort®, Airbufo®, Bufomix®
- Formotérol + béclométasone : Inuvair®
- Salmétérol + fluticasone : Seretide Diskus®, Airflusal®, Flutisamix®
- Vilantérol + fluticasone : Relvar®

Sources

1 https://goldcopd.org/2024-gold-report/

2 https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm

3 https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/copd#volledige-tekst-medicamenteuze-behandeling-copd

4 https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd

5 Fukuda N, Horita N, Kaneko A, Goto A, Kaneko T, Ota E, Kew KM. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 6. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub3. Accessed 19 January 2024.

6 Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers. *JAMA Intern Med*. 2023;183(7):685–695. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1245

Isotrétinoïne: risque suicidaire et troubles psychiatriques?

Message clé

Une méta-analyse d'études observationnelles publiée dans le journal*JAMA Dermatology* en 2023 conclut que l'isotrétinoïne n'est pas associée à une augmentation du risque de tentative de suicide ou de troubles psychiatriques, contrairement à certains signaux antérieurs.[1]
Cela ne change pas la conclusion de l'EMA de 2018 : les patients sous isotrétinoïne orale doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de dépression, et une prudence particulière est nécessaire chez les patients présentant des antécédents de dépression.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- L'isotrétinoïne est prescrite dans les formes graves et rebelles d'acné nodulokystique et d'autres formes d'acné résistantes aux traitements classiques (voir 15.6.6. Isotrétinoïne).
  Des effets indésirables neuropsychiques (entre autres dépression, angoisse, troubles de l'humeur et (tentatives de) suicides) ont été rapportés au cours du traitement avec des rétinoïdes oraux.
  Selon l'EMA, il n'est actuellement pas possible de déterminer s'il y a un lien de causalité vu les limites des données (notifications spontanées, études observationnelles). Cependant, depuis 2019, les avertissements à ce sujet ont été renforcés dans le RCP et la notice des rétinoïdes oraux [voir Folia février 2019].[2]
- Cet article a pour but de fournir des données actualisées concernant le risque de (tentatives de) suicide et de troubles psychiatriques ainsi que leurs facteurs de risque chez les utilisateurs d'isotrétinoïne.

Protocole de l'étude

- Les auteurs ont cherché des études randomisées et observationnelles qui mentionnent le risque absolu, le risque relatif et les facteurs de risque de suicide et de troubles psychiatriques chez les utilisateurs d'isotrétinoïne, par rapport aux patients non traités par l'isotrétinoïne. Cette méta-analyse n'a finalement inclus que des études observationnelles.
- Les critères d'évaluation sont les suivants : le risque absolu et le risque relatif de suicide ou de troubles psychiatriques chez les utilisateurs d'isotrétinoïne ainsi que les facteurs de risque.

Résultats en bref

- Les auteurs ont sélectionné 25 études observationnelles portant sur un total de 1 625 891 participants, mais seules quelques-unes ont pu être incluses dans la méta-analyse. L'âge moyen des patients était compris entre 16 et 38 ans.
- Trois études présentaient un risque élevé de biais, 16 études présentaient un risque modéré de biais et 6 études avaient un risque faible de biais.
- Risque de troubles psychiatriques :
  - Les risques absolus sur un an d'automutilation, d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicide étaient inférieurs à 0,5%. Le risque de tentative de suicide était de 0,14%, ce qui est inférieur à ce qui a été trouvé en général dans les études longitudinales chez les adolescents.
  - Deux, 3 et 4 ans après le traitement on observe chez les utilisateurs d'isotrétinoïne moins de tentatives de suicides que chez les non-utilisateurs.
  - Il n'y a pas d'association entre l'isotrétinoïne et les tentatives de suicide **pendant le traitement** (RR, 0,84 ; IC95%, 0,45 à 1,56) mais également 6 mois, 1 an, 5 ans et 10 ans après le traitement. L'association entre l'isotrétinoïne et le suicide n'a pas été étudiée.
  - Les utilisateurs d'isotrétinoïne ne présentent pas un risque plus élevé de troubles psychiatriques, de dépression, d'anxiété, de troubles psychotiques, et de problèmes de sommeil un an après le traitement par rapport aux non-utilisateurs d'isotrétinoïne.

    Troubles psychiatriques (RR 1,08 ; IC95% 0,99 à 1,19), dépression (RR 1,46 ; IC95% 0,55 à 3,87), anxiété (RR 0,97 ; IC95% 0,73 à 1,30), troubles psychotiques (RR 0,80; IC95% 0,41 à 1,58) et problèmes de sommeil (RR 1,61 ; IC95% 0,89 à 2,93).
- Facteurs de risque de troubles psychiatriques :

– Les utilisateurs d'isotrétinoïne ayant des antécédents psychiatriques étaient plus susceptibles de développer des troubles psychiatriques que les utilisateurs sans antécédents psychiatriques.

> Dans cette étude, les antécédents psychiatriques sont considérés comme un facteur de risque.

Limites de l'étude

- Cette méta-analyse n'a trouvé que des études observationnelles.
- Les résultats sont limités par une **hétérogénéité** substantielle.
- Les méta-analyses portant sur divers critères d'évaluation sont limitées par leur **imprécision**. Par exemple, les estimations du risque relatif de dépression et de tentative de suicide ont des intervalles de confiance (IC) larges, ce qui suggère que ces analyses sont relativement peu puissantes ou hétérogènes.
- La majorité des études incluses dans l'analyse du risque relatif n'ont ajusté que l'âge et/ou le sexe sans toujours tenir compte d'autres **facteurs de confusion** potentiels tels que la gravité de l'acné, les comorbidités médicales et psychiatriques et le statut socio-économique.
- Les études incluses n'ont pas spécifiquement évalué les troubles psychiatriques chez tous les utilisateurs d'isotrétinoïne; il est donc possible que certains troubles psychiatriques n'aient pas été rapportés.
- Peu d'études ont été incluses dans les méta-analyses sur le risque relatif de troubles psychiatriques en raison des **limites de la littérature existante**.
- Enfin, toutes les études étaient sujettes à des **biais de confusion** liés à l'indication et à la détection, qui pourraient tous deux influencer les résultats dans un sens ou dans l'autre.

Commentaire du CBIP

Cette méta-analyse, bien que limitée par son hétérogénéité et son imprécision, montre qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de tentatives de suicide ou de troubles psychiatriques chez les utilisateurs d'isotrétinoïne.

Bien que ces résultats soient rassurants, les patients prenant de l'isotrétinoïne par voie orale doivent être informés qu'ils peuvent présenter des changements d'humeur et/ou de comportement. Les patients et leur famille doivent y être attentifs et en parler à leur médecin si cela se produit.[2]
L'avis de l'EMA reste d'application : les patients traités par de l'isotrétinoïne par voie orale doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de dépression et être orientés vers un traitement approprié, si nécessaire. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents de dépression.[2]

Noms de spécialités :

- Isotrétinoïne : Isotretinoine(e), Isocural®, Isosupra®, Roaccutane® (voir Répertoire).

Sources

1 Tan NKW, Tang A et al. Risk of Suicide and Psychiatric Disorders Among Isotretinoin Users. A meta-analysis. JAMA Dermatology 2024;160:54-62 (doi: 10.1001/jamadermatol.2023.4579)

2 EMA, Warning on possible risk of neuropsychiatric disorders also to be included for oral retinoids, 02/07/18, consulté le 15/01/24.

Eczéma chez les enfants : quel émollient choisir ?

Une étude randomisée n'a pas mis en évidence de différence en termes d'efficacité et de sécurité entre les quatre formes d'émollients principaux (lait, crème, gel ou pommade) utilisés chez les enfants atteints d'eczéma. La satisfaction était plus élevée avec les laits et les gels qu'avec les crèmes et les pommades.
Cela laisse aux parents dont les enfants sont atteints d'eczéma le choix de la forme d'émollient la plus adaptée.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Les émollients sont proposés comme traitement local de base de l'eczéma (voir15.4. Eczéma). Avant cette étude, il n'existait pas d'étude qui comparait directement l'efficacité des différentes formes d'émollients (lait, crème, gel ou pommade) dans l'eczéma.
- Cette étude est la première étude pragmatique qui compare directement la sécurité et l'efficacité des différentes formes d'émollients.

Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée menée en Angleterre. Dans cette étude, des enfants âgés de 6 mois à 12 ans, ont été répartis au hasard dans un des quatre groupes : lait, crème, gel ou pommade. Tous les émollients utilisés contenaient de la vaseline. Ces enfants étaient atteints d'un eczéma léger ou plus sévère, diagnostiqué par un professionnel de santé.

  Les enfants étaient exclus de l'étude s'ils avaient une hypersensibilité connue aux émollients étudiés ou à leurs constituants ; ou si le parent n'était pas en mesure de donner son consentement éclairé ou ne disposait pas d'un anglais écrit suffisant pour remplir le questionnaire. La sévérité de l'eczéma était basée sur un score clinique (Patient Orientated Eczema Measure (POEM)).

- Le critère d'évaluation primaire était la **sévérité de l'eczéma**. Ce critère a été évalué sur base du score POEM, mesuré chaque semaine via un questionnaire à 7 questions rempli par les parents, pendant 16 semaines.
- Les critères d'évaluation secondaires comprennent : les symptômes de l'eczéma, la qualité de vie, la satisfaction et l'impact familial.
- Les effets indésirables ont été évalués chez tous les patients randomisés.

Résultats en bref

- 550 patients ont été randomisés (137 lait, 140 crème, 135 gel, 138 pommade). L'âge moyen était de 4 ans. 82% des patients souffraient d'eczéma léger à modéré.
- Il n'y a pas de différence de sévérité de l'eczéma (critère d'évaluation primaire) au cours des 16 semaines entre les différentes formes d'émollients.
- La satisfaction (critère d'évaluation secondaire), quant à elle, diffère entre les groupes. La satisfaction était plus élevée avec les laits (67%) et les gels (64%), et était plus faible avec les crèmes (34%) et les pommades (40%).
- Il n'y a pas eu de différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne la qualité de vie.
- Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves. Cependant, les événements indésirables ont été fréquents ; 37% des patients ont rapporté au moins un effet indésirable, sans différence statistiquement significative entre les groupes de traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des réactions au niveau du site d'application : aggravation de l'eczéma, démangeaisons, rougeur ou inflammation, sécheresse et picotement.

Commentaire du CBIP

Selon cette étude, il n'existe pas de différences en termes d'efficacité et de sécurité entre ces quatre formes d'émollients. Sur base des résultats de cette étude, les parents dont les enfants sont atteints d'eczéma sont donc libres de choisir l'émollient le plus adapté, notamment en fonction de la tolérance et de la facilité d'utilisation. En effet, le critère d'évaluation secondaire, la satisfaction, a permis de constater une différence entre les formes. Certains émollients (ici les laits et gels) peuvent être associés à une plus grande facilité d'utilisation et, par conséquent, à un meilleur effet sur la satisfaction.

Sources

- Ridd, Matthew J., et al. "Effectiveness and safety of lotion, cream, gel, and ointment emollients for childhood eczema: a pragmatic, randomised, phase 4, superiority trial." *The Lancet Child & Adolescent Health* 6.8 (2022): 522-532. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00146-8.

- Eczéma atopique chez les enfants, *La Revue Prescrire 2023* ; 43 (475) : 377.

Comment tirer le maximum du Répertoire ?

Vous arrive-t-il de vous perdre dans le Répertoire ? Ou souhaitez-vous apprendre à l'utiliser plus efficacement ?
Alors suivez le guide !

Participez à l'un de nos webinaires, le 16/04 ou le 23/04. En 30 minutes, nous vous guidons à travers les chemins cachés du Répertoire et vous montrons quelques astuces qui ne manqueront pas de vous faciliter la vie. Vous apprendrez notamment :

- ce que signifient les différents symboles ;
- où trouver des informations complémentaires ;
- quelques conseils et astuces pour faciliter votre pratique quotidienne.

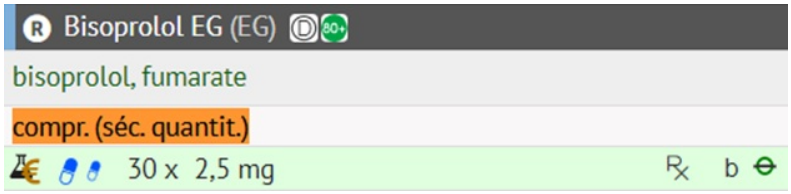
C'est aussi le moment de nous poser vos questions sur le Répertoire. Nous prévoyons suffisamment de temps, après votre visite guidée, pour répondre à toutes vos questions.

Les deux premiers webinaires auront lieu le mardi 16/04 à 12h00 et le mardi 23/04 à 13h00. Pour vous inscrire, c'est par ici. Chaque webinaire est gratuit, mais l'inscription est obligatoire. Les places étant limitées, inscrivez-vous rapidement pour vous assurer une place.

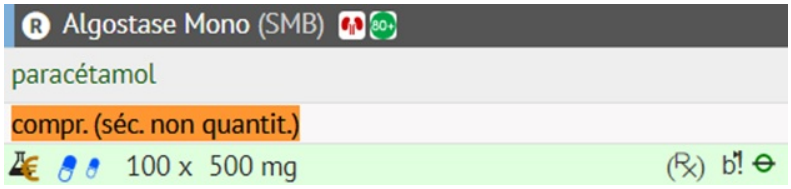
Précision concernant la mention « sécable » dans le Répertoire

Dans le Répertoire, nous mentionnons depuis longtemps au niveau des **comprimés** s'ils sont « **sécables** » ou non, les comprimés sécables étant ceux qui présentent une ligne de sécabilité. Mais quelle est la fonction de cette ligne de sécabilité ? Signifie-t-elle nécessairement que le comprimé peut être divisé en doses égales, chacune des deux moitiés contenant la même quantité de principe actif ? Ce n'est pas forcément le cas. Or, des différences de dose minimes, résultant de la division des comprimés, peuvent avoir des conséquences, en particulier pour les médicaments dont la marge thérapeutique-toxique est étroite. Le CBIP a donc décidé de préciser la notion de « sécabilité » au niveau des comprimés dans le Répertoire.

- Les comprimés **sécables *quantitativement*** sont signalés par la mention **compr. (séc. quantit.)**. Ces comprimés présentent une ligne de sécabilité qui permet de les diviser en doses égales, chacune des deux moitiés contenant la même quantité de principe actif.
  Exemple : Bisoprolol EG® :



- Les comprimés **sécables *non quantitativement*** sont signalés par la mention **compr. (séc. non quantit.)**. La ligne de sécabilité de ces comprimés permet de les diviser uniquement pour faciliter la prise. Il n'est toutefois pas garanti que les deux moitiés contiennent la même quantité de principe actif. Dans ce cas, l'étude de sécabilité n'a pas été effectuée ou n'a pas pu montrer que la dose pouvait être réduite de moitié avec exactitude.
  Exemple : Algostase Mono® :



Note. Pour certains comprimés, nous reprenons uniquement la mention **(séc.)**. Cela signifie que la fonction de la ligne de sécabilité n'est pas décrite dans le RCP et que la firme ne nous a pas (encore) transmis l'information à ce sujet.
Note. Il existe sur le marché des dispositifs (coupe-comprimés) qui facilitent la division des comprimés. Toutefois, ces coupe-comprimés ne garantissent pas que le comprimé soit divisé en deux moitiés égales.

Nouvel e-learning: Folia Quiz – Contraception d'urgence

Pilule oubliée, recommencée trop tard, absence de contraception, préservatif qui se déchire… Réduire un risque de grossesse non désirée en cas de rapports sexuels mal protégés est loin d'être une demande exceptionnelle.
Mais, quand une contraception d'urgence est-elle réellement nécessaire ? Quel choix établir ? Dispositif intra-utérin ou pilule du lendemain ? Et quelle pilule du lendemain ? Et ensuite… comment (re)démarrer une pilule contraceptive?

Rafraichissez vos connaissances sur la conduite à tenir en matière de contraception d'urgence. Lisez l'article des Folia de janvier 2022 sur « le Consensus belge pour la contraception d'urgence » . Revoyez le tableau dans le Répertoire sur les recommandations en cas d'oubli de la pilule contraceptive monophasique…
Puis faites le test ! Différents cas cliniques vous seront proposés dans notre Folia Quiz. Comment allez-vous accompagner ces demandes ?

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

Nouveautés médicaments mars 2024

Nouveautés en première ligne
- lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®) : anesthésie cutanée locale

Nouveautés en médecine spécialisée
- atogépant (Aquipta®▼) : prophylaxie de la migraine
- maribavir (Livtencity®▼): infection à CMV chez des patients greffés

Nouveautés en oncologie
- nivolumab + rélatlimab (Opdualag®▼) : mélanome
- trémélimumab (Imjudo®▼) : carcinome hépatocellulaire et cancer bronchique non à petites cellules

Nouvelles indications
- alirocumab (Praluent®) : hypercholestérolémie hétérozygote familiale à partir de l'âge de 8 ans
- empagliflozine (Jardiance®) : diabète de type 2 à partir de l'âge de 10 ans

Arrêts de commercialisation
- eptifibatide (Integrilin®)
- étravirine 25 mg (Intelence®)
- sennoside B (Grains de Vals Senna®)

Indisponibilités critiques
- dulaglutide (Trulicity®)
- olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera®)

Remboursements
- dapagliflozine 10 mg (Forxiga®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).
: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.
contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).
contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 23 février. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'avril.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 mars.

Nouveautés en première ligne

lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®)

L'association de lidocaïne et de tétracaïne, deux anesthésiques locaux, existe maintenant **sous forme de crème** (Pliaglis®, chapitre 18.2.1) avec pour indication **l'anesthésie cutanée locale** avant intervention dermatologique (synthèse du RCP). Elle existait déjà sous forme d'emplâtre (Rapydan®).
Cette nouvelle association contient des anesthésiques plus hautement dosés que dans l'Emla®, et est réservée à l'usage chez l'adulte pour des interventions dermatologiques.
L'application ne doit jamais se faire avec les doigts mais à l'aide d'un instrument plat. Le **contact avec les yeux doit être évité** (risque de lésions de la cornée).[1] Les anesthésiques locaux exposent à un risque de réaction allergique et de toxicité au niveau du système nerveux central en cas de surdosage.

Coût : 36,70€ pour 15 gr, non remboursé au 1er février 2024.

Nouveautés en médecine spécialisée

atogépant (Aquipta®)

L'atogépant (Aquipta® , chapitre 10.9.2.3., administration orale) est le second antagoniste du récepteur du CGRP mis sur le marché après le rimégépant. Il a pour indication le **traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois** (synthèse du RCP).
L'atogépant a uniquement l'indication prophylaxie de la migraine épisodique (4 à 14 jours de migraine/mois) et de la migraine chronique (≥15 jours de céphalées/mois dont au moins 8 jours de migraine). Il n'est **pas indiqué pour la crise aiguë**.[1]
Pour rappel, le rimégépant a l'indication prophylaxie de la migraine épisodique uniquement, et le traitement de la crise aiguë.
L'atogépant a **permis d'éviter 1 à 2 jours de migraine par mois** versus placebo dans les migraines épisodiques et chroniques.[2-6]
Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients en échec de traitement avec d'autres classes de médicaments.[7] L'effet semble se maintenir à 52 semaines.[8-9]
Les principaux effets indésirables sont les **nausées** et la **constipation**.[1]
On ne sait pas si son profil de sécurité permet une utilisation chez des patients à risque cardiovasculaire.
Il n'a pas été comparé directement aux anticorps monoclonaux anti-CGRP administrés par voie sous-cutanée. Des comparaisons indirectes semblent indiquer une efficacité similaire. L'atogépant présente l'avantage de l'administration orale par rapport à la voie sous-cutanée. Il n'est **pas remboursé** (situation au 1er mars 2024).

Efficacité
L'atogépant a été évalué en prophylaxie de la migraine épisodique (4 à 14 jours de migraine/mois) et de la migraine chronique (≥15 jours de céphalées/mois dont au moins 8 jours de migraine), dans des études dont les participants étaient majoritairement des femmes blanches, âge moyen 41 an.
Migraine épisodique

- Une méta-analyse regroupe les données de deux études randomisées contrôlées versus placebo d'une durée de 12 semaines sur 1550 patients.[4]
- Caractéristiques des patients : migraine épisodique depuis au moins un an avec en moyenne 7 jours de migraine par mois et 9 jours de céphalées, utilisation de médication aiguë 6,6 jours.
- Patients exclus : entre autres migraine chronique, réponse inadéquate à au moins 4 autres traitements préventifs, utilisation de traitements aigus au-delà d'un certain seuil (différents seuils en nombre de jours définis suivant la classe du médicament). Une des deux études mentionne que les patients avec des pathologies significatives, y compris cardiovasculaires ont été exclus.[2]
- L'atogépant aux dosages de 10, 30 et 60 mg par jour a été plus efficace que le placebo avec une diminution du nombre de jours de migraine d'environ - 1,20 par mois (- 4 versus - 2,5, efficacité similaire pour les 3 dosages, critère d'évaluation primaire). La plus grande partie du bénéfice était obtenue dans les 4 premières semaines de traitement.
- Environ 20% de personnes de plus ont pu obtenir une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine par mois par rapport au placebo (critère d'évaluation secondaire).[2-4]
- Deux études d'extension en open-label à 40 et 52 semaines ont montré que l'atogépant 60 mg maintenait son effet.[7,8]
- Une étude sur 12 semaines réalisée chez 315 personnes en échec de traitement avec 2 autres classes de médicaments a montré que l'atogépant 60 mg était plus efficace que le placebo pour diminuer le nombre de jours de migraine par mois de 2,4 (- 4,2 versus - 1,9). Environ 30% de personnes de plus ont pu obtenir une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine par mois par rapport au placebo (critère d'évaluation secondaire).[7]

Migraine chronique

- Une étude randomisée contrôlée versus placebo de 12 semaines sur 778 patients a évalué l'efficacité de l'atogépant 60 mg (en 1 à 2 prises par jour) versus placebo.
- Caractéristiques des patients inclus : migraine chronique depuis au moins un an et en moyenne 18 jours de migraine par mois.
- Critères d'exclusion : similaires à ceux des études de la migraine épisodique (sauf la migraine chronique). Dans cette étude, les patients avec des pathologies endocrinologiques, cardiovasculaires ou neurologiques ont été exclus.
- Les patients sous atogépant 60 mg ont en moyenne eu 2 jours de migraine en moins par mois par rapport au placebo (-7 versus -5, critère d'évaluation primaire). La plus grande partie du bénéfice était obtenue dans les 4 premières semaines de traitement.[5]

Innocuité

- Dans les études, les principaux effets indésirables (dose-dépendants) ont été la constipation et les nausées. Des infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires ont aussi été rapportées.[2-6] Une étude d'extension à 40 semaines ainsi qu'une étude de sécurité en open-label à 52 semaines avec l'atogépant 60 mg ont trouvé des résultats similaires.[8,9]
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (5-10%) : nausées, constipation, fatigue.

  - Fréquents (1-10%) : diminution d'appétit et perte de poids.
  - Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites.
- Grossesse et allaitement
  - Selon le RCP, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.
- Interactions
  - L'atogépant est un substrat du CYP3A4, van P-gp en van OATP1B1/OATP1B3. La posologie doit être réduite à 10 mg p.j. en cas d'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) ou de l'OATP (p.ex. ciclosporine, ritonavir)
- Précautions particulières
  - La posologie doit être réduite à 10 mg p.j. en cas d'insuffisance rénale sévère.
  - L'utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée[1]

Posologie : 60 mg une fois p.j.
Coût : 476,98€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1er mars 2024

maribavir (Livtencity®▼)

Le maribavir (Livtencity®, chapitre 11.4.6, administration orale, médicament orphelin, délivrance hospitalière) est un **antiviral** qui a pour indication le traitement de **l'infection à CMV** réfractaire à d'autres traitements **chez des adultes ayant reçu une greffe** de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide (synthèse du RCP).
Il expose principalement à une altération du goût et des troubles gastrointestinaux, et à des interactions médicamenteuses, notamment avec les immunomodulateurs (voir Répertoire 11.4.6).[1-3]

Coût : 5565€, remboursé en au 1er mars 2024 (voir conditions et formulaires).

Nouveautés en oncologie

nivolumab + rélatlimab (Opdualag®▼)

L'association nivolumab + rélatlimab (Opdualag®▼, chapitre 13.3.1., administration intraveineuse, usage hospitalier) est une association de deux anticorps monoclonaux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (PD-1 et LAG-3) qui a pour indication le traitement de certains **mélanomes** avancés à partir de l'âge de 12 ans (synthèse du RCP).
L'association nivolumab + rélatlimab améliore la survie sans progression médiane de 6 mois par rapport au nivolumab seul (critère d'évaluation primaire), mais pas la survie globale (critère d'évaluation secondaire). Elle n'a pas été comparée à l'association nivolumab + ipilimumab qui a été démontrée efficace pour allonger la survie globale. L'association nivolumab + rélatlimab présente un risque d'effets indésirables immunitaires sévères dont des décès (voir 13.3.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire).[1-3]

Coût : 6111€ pour un flacon de 240 mg + 80 mg, remboursé en au 1er mars 2024 (voir formulaires et conditions)

trémélimumab (Imjudo®▼)

Le trémélimumab (Imjudo®▼, chapitre 13.3.1, administration intraveineuse, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal inhibiteur de point de contrôle immunitaire (CTLA-4) qui a pour indications le traitement en association de certains **carcinomes hépatocellulaires** et de certains **cancers bronchiques non à petites cellules** métastatiques (synthèse du RCP).
Dans ces deux indications, le trémélimumab en association avec le durvalumab (anti-PD-L1) **allonge la survie globale** de 2 à 3 mois versus comparateur actif, au prix d'effets indésirables immunitaires fréquents (dont des décès) (voir 13.3.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire).[1]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût : 19 080€ pour un flacon de 300 mg, remboursé en au 1er mars 2024 (voir conditions et formulaires)

Nouvelles indications

alirocumab (Praluent®)

- **L'alirocumab** (Praluent®, chapitre 1.12.6, injection sous-cutanée) a reçu une extension d'indication pour utilisation **à partir de l'âge de 8 ans en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote**, en association avec une statine (avec ou sans autres hypolipémiants), ou avec d'autres hypolipémiants en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines (synthèse du RCP).
- Une étude a été réalisée chez 153 enfants de 8 à 17 ans avec un LDL-c ≥ 130 mg/dL sous statine ou chez qui une statine était contre-indiquée ou mal tolérée. En plus du traitement par alirocumab ou placebo, les patients devaient suivre un régime strict et recevoir un autre traitement hypolipémiant.
- Après 24 semaines, les patients sous alirocumab (dosages ajustés en fonction du poids) ont obtenu une **baisse d'environ 30-40% du LDL versus placebo** (-43% pour une injection toutes les 2 semaines et – 34% pour une injection toutes les 4 semaines, critère d'évaluation primaire).
- Une étude d'extension en open-label de 80 semaines a montré une remontée du LDL (résultats par rapport aux valeurs lors de l'inclusion : - 26% pour l'injection toutes les 2 semaines et -24% pour l'injection toutes les 4 semaines).[1,2]
- Selon le RCP, le profil de sécurité chez les enfants est similaire à celui des adultes.[1]
- Coût : 605,05€ pour une injection, non remboursé dans cette indication au 1er mars 2024.

empagliflozine (Jardiance®)

- **L'empagliflozine** (Jardiance® , chapitre 5.1.8) a reçu une extension d'indication et peut être utilisé chez les enfants **à partir de l'âge de 10 ans atteints d'un diabète de type 2**, soit en monothérapie si la metformine n'est pas indiquée, soit en association (synthèse du RCP).
- Une étude a été réalisée chez 158 enfants de 10 à 17 ans avec HbA1c de 6,5 à 10,5% précédemment traités par metformine ou insuline qui ont reçu de l'empagliflozine 10 mg, de la linagliptine ou un placebo. La plupart des patients a continué à recevoir de la metformine ou de l'insuline pendant la durée de l'étude.
- Après 26 semaines, **l'empagliflozine 10 mg** a été plus **efficace** que le placebo (**HbA1c -0,84%**, critère d'évaluation primaire), tandis que les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs pour la linagliptine versus placebo.
- Selon les auteurs de l'étude, le profil de sécurité est similaire à celui des adultes. Des hypoglycémies sont survenues dans les groupes avec traitement actif.[1,2]
- Coût : 148,60€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1er mars 2024.

Arrêts de commercialisation

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

eptifibatide (Integrilin®)

L'eptifibatide (Integrilin®), utilisé en hospitalier en cas d'angor instable ou de syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST, n'est plus disponible.

étravirine 25 mg (Intelence®)

L'étravirine 25 mg (Intelence®) utilisé pour le traitement du VIH n'est plus disponible. Il reste uniquement le dosage de 200 mg, ce qui peut être problématique pour les enfants. Selon le site PharmaStatut, une adaptation de traitement est possible (préparation de magistrale ou une autre molécule).

sennoside B (Grains de Vals Senna®)

Le sennoside B, un laxatif de contact, n'est plus disponible en tant que médicament. Il existe encore comme complément alimentaire. Les laxatifs de contact utilisés de façon chronique peuvent causer des troubles électrolytiques ou des troubles de la fonction rénale et ont une balance bénéfice-risque négative chez les personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale (voir aussi 3.5. Laxatifs).
En cas de constipation, si les mesures d'hygiène de vie sont insuffisantes, les laxatifs osmotiques ont la meilleure balance bénéfice-risque.

Indisponibilités critiques

Cette rubrique concerne les médicaments indisponibles, jugés essentiels et pour lesquels il n'y a pas d'alternative disponible selon l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. La liste des indisponibilités et la date estimée du retour sur le marché peuvent être consultées sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.
En cas d'indisponibilité critique, l'AFMPS émet globalement les recommandations suivantes

- Pour les médecins
  - Donner la priorité à l'indication autorisée du médicament
  - Réserver ce traitement aux patients ne pouvant passer à une autre forme ou dosage
  - Privilégier une autre forme disponible autant que possible pendant la période de pénurie
  - Pour les nouveaux patients, privilégier une autre forme ou une autre molécule avec des propriétés similaires
- Pour les pharmaciens
  - Garder du stock pour une durée maximale d'un mois et ne délivrer le produit aux patients que pour une durée maximale d'un mois.
  - Evaluer l'urgence éventuelle de leur commande auprès du grossiste et lui signaler si ce n'est pas urgent.

Les **nouvelles indisponibilités critiques** signalées par l'AFMPS sont

dulaglutide (Trulicity®)

- **dulaglutide** 0,75 mg inj. (Trulicity®) : indisponibilité prévue jusqu'au 15 décembre 2024 (voir informations complémentaires)
- dulaglutide 1,5 mg inj. (Trulicity® Abacus Medicine) : indisponibilité prévue jusqu'au 28 avril 2024 (voir informations complémentaires)
- dulaglutide 1,5 mg inj. (Trulicity®) : indisponibilité prévue jusqu'au 15 décembre 2024 (voir informations complémentaires)

olanzapine 210 mg inj. (Zypadhera®)

- **olanzapine** 210 mg inj. IM (Zypadhera®) : indisponibilité prévue jusqu'au 29 février 2024 (voir informations complémentaires).

Remboursements

dapagliflozine 10 mg (Forxiga®)

La dapagliflozine 10 mg (Forxiga® , chapitre 5.1.8.) est maintenant remboursée en chez les adultes présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c 7-9%) **et un DFG ≥ 30 ml/min/1,73m^2** (auparavant ≥ 60 ml/min/1,73m^2, voir conditions et formulaires).

Sources

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

Sources générales

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis, consulté le 27 février 2024.
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique) , consulté le 27 février 2024.
- CRAT. https://www.lecrat.fr/, consulté le 27 février 2024.

Sources spécifiques

lidocaïne + tétracaïne crème

1 Pliaglis®- Résumé des Caractéristiques du Produit

atogépant

1 Aquipta®-Résumé des caractéristiques du Produit

2 Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):727-737. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30234-9.

doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.Epub 2023 Feb 1.

3 N Engl J Med 2021;385 :695-706. DOI: 10.1056/NEJMoa2035908

4 Neurol Ther (2022) 11:1235–1252. https://doi.org/10.1007/s40120-022-00370-8

5 Lancet. 2023 Sep 2;402(10404):775-785.

doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8. Epub 2023 Jul 26.

6 Med Lett Drugs Ther. 2021 Nov 1;63(1636):169-71

7 Lancet Neurol. 2024 Feb 13:S1474-4422(24)00025-5.

doi: 10.1016/S1474-4422(24)00025-5.

8 Cephalalgia. 2023 Jan;43(1):3331024221128250.03331024221128250_

9 Headache. 2023 Jan; 63(1): 79–88. Published online 2023 Jan 18. doi: 10.1111/head.14439

maribavir

1 Livtencity®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Rev Prescrire 2023 ; 43 (482) : 896-900

3 Med Lett Drugs Ther. 2022 Nov 28;64(1664):e193-4

nivolumab + rélatlimab

1 Opdualag®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Opdualag-Assessment Report. EMA/720884/2022. 21 July 2022.

3 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jan 23;65(1668):e19-20 doi:10.58347/tml.2023.1668g

trémélimumab

1 Imjudo®- Résumé des Caractéristiques du Produit

alirocumab

1 Praluent®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 European Heart Journal, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.2809, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2809

empagliflozine

1 Jardiance®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181.

doi: 10.1016/S2213-8587(22)00387-4.Epub 2023 Feb 1.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Pseudoéphédrine : nouveaux effets indésirables cérébrovasculaires graves

Les autorités sanitaires européennes ont identifié deux effets indésirables cérébrovasculaires rares mais potentiellement graves avec la pseudoéphédrine : le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS). Le point de vue du CBIP reste que la balance bénéfices-risques des vasoconstricteurs à usage oral est négative.

Suite à l'observation de cas de **syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible** (PRES) et de **syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible** (RCVS), en provenance de notifications spontanées et de la littérature, le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a récemment recommandé une **mise à jour du RCP et de la notice des médicaments contenant de la pseudoéphédrine à usage oral**.[1,2] Le PRES et le RCVS sont des effets indésirables cérébrovasculaires rares, mais potentiellement très graves, incluant divers symptômes neurologiques (voir Folia janvier 2013 pour le RCVS).

- **Le PRES se caractérise par** des céphalées modérées à sévères et fréquemment par des convulsions, une encéphalopathie et des troubles visuels ; un déficit neurologique focal est peu fréquent.
- **Le RCVS se caractérise par** des céphalées de type « coup de tonnerre » (intensité maximale au déclenchement) et fréquemment par un déficit neurologique focal et des lésions hémorragiques ; les convulsions, l'encéphalopathie et les troubles visuels sont peu fréquents.

Une recherche dans **la base de données européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance)** a permis d'identifier 26 cas de RCVS et 6 cas de PRES avec la pseudoéphédrine.

- Dans tous les cas, le patient a été hospitalisé ; aucun cas de décès n'a été rapporté.
- Chez 5 patients des lésions persistaient.
- La majorité des patients présentaient des facteurs de risque incluant hypertension, maladie rénale, sepsis, maladie auto-immune, migraine, post-partum, prise concomitante d'ISRS, de triptans, de contraception hormonale, d'oxymétazoline ou de naphazoline, chimiothérapie récente.
- Les données n'ont pas permis d'identifier de relation entre la dose et le risque de PRES/RCVS.

Le PRAC a recommandé[1,2] de **compléter l'information du RCP et de la notice** des médicaments contenant de la pseudoéphédrine à usage oral pour :

- Mentionner que des cas de PRES et de RCVS ont été rapportés.
- Ajouter une **contre-indication** en cas d'**hypertension grave ou incontrôlée** et en cas de **maladie ou** d'**insuffisance rénale grave (aiguë ou chronique)**.
- Mentionner **la nécessité d'arrêter immédiatement** la pseudoéphédrine et de contacter un médecin **en cas de symptômes d'alarme :** céphalées brusques ou de type « coup de tonnerre », de nausées, de vomissements, de confusion, de convulsions et/ou de troubles visuels.

Une *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) concernant ces risques est envoyée aux professionnels de la santé : voir https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain > rechercher « pseudoéphédrine » et choisir « DHPC ».

Commentaires du CBIP

- **La pseudoéphédrine et les autres vasoconstricteurs utilisés per os (phényléphrine)** présentent de nombreux **effets indésirables systémiques parfois graves**, même aux doses thérapeutiques : hypertension, arythmies, convulsions, psychose et hallucinations, rétention urinaire, neuropathie optique ischémique, rarement infarctus, AVC et colite ischémique (voir chapitre 17.3.1.1.). Pour la pseudoéphédrine vient maintenant s'ajouter le risque de PRES/RCVS.
- Pour les autorités sanitaires européennes, la balance bénéfice-risque de la pseudoéphédrine reste positive moyennant prise en compte des nouvelles contre-indications . **Le CBIP estime depuis des années que la balance bénéfice-risque de la pseudoéphédrine et des autres vasoconstricteurs oraux est défavorable** : il n'y a pas d'unanimité concernant leur efficacité, et leurs effets indésirables sont potentiellement très graves. Ceci est aussi le point de vue de notre revue sœur La Revue Prescrire (voir Folia novembre 2023).
- Chez les patients souffrant de **congestion nasale** il est recommandé en première intention de se rincer le nez avec une solution

saline, de boire suffisamment d'eau, d'élever la tête du lit, d'éviter les fumées irritantes, et de renouveler et humidifier suffisamment l'air dans la maison (voir Folia d'octobre 2013).

- **Les formes nasales de vasoconstricteurs** ont une place limitée en cas de congestion nasale et ne peuvent être utilisées que maximum 5 jours (risque de rebond de la congestion nasale, rhinite médicamenteuse et atrophie de la muqueuse nasale, voir 17.3.2.2.).
- **En cas de rhinite allergique saisonnière**, il peut être préférable de démarrer le plus vite possible avec un corticoïde par voie nasale ou un antihistaminique par voie nasale ou orale (voir Positionnement 12.4.1. antihistaminiques H_1).

Noms de spécialités

- **Phényléphrine orale** : en combinaison avec un antihistaminique : Rhinathiol Antirhinitis® (voir Répertoire)
- **Pseudoéphédrine orale** : Vasocedine Pseudoephedrine® (voir Répertoire) ; en combinaison avec un antihistaminique : Aerinase®, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab® (voir Répertoire) ; en combinaison avec le paracétamol : Parasineg®, Sinutab®, Therafixx-CapitaNasal® (voir Répertoire) ; en combinaison avec l'ibuprofène : Sinuphene® (voir Répertoire)

Sources spécifiques

1 Recommandation du PRAC, via https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/prac-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-medicines-containing-pseudoephedrine_en.pdf (01/12/2023)

2 Pseudoephedrine-containing medicinal products – referral. Via website EMA.

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.