

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUILLET 2024

### FOCUS

#### Glaucome : quels médicaments éviter ?

Le glaucome, l'une des principales causes de cécité oculaire, touche environ 95 millions de personnes dans le monde. Certains médicaments peuvent provoquer ou aggraver un glaucome. Cet article détaille différentes classes de médicaments à éviter dans cette pathologie ou en cas de prédisposition.

#### Le point sur l'association ibuprofène + codéine (Brufen Codeine®), 5 ans après sa commercialisation

**Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:** l'association d'ibuprofène et de codéine (Brufen Codeine®) expose à un risque de dépendance et d'abus. L'utilisation prolongée de doses élevées peut mener à une consommation sévère pouvant avoir des effets indésirables considérables.

#### Le point sur le benralizumab (Fasenra®), 5 ans après sa commercialisation

**Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:** le benralizumab est efficace dans une population très limitée et spécifique de patients asthmatiques. Le profil d'innocuité à long terme doit encore être précisé.

#### Le point sur le brodalumab (Kyntheum®) et le guselkumab (Tremfya®), 5 ans après leur commercialisation

**Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :**

L'efficacité du brodalumab et du guselkumab dans le psoriasis a été confirmée. Des réactions anaphylactiques peuvent se produire avec le brodalumab. Le guselkumab est désormais également approuvé pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

#### Le point sur le diméthyle fumarate (Skilarence®), 5 ans après sa commercialisation

**Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :**

La place du fumarate de diméthyle dans le psoriasis en plaque n'est pas claire 5 ans après sa commercialisation.

### ACTUALITÉS

#### Arrêt de commercialisation de l'amitriptyline et de la nortriptyline

La firme Lundbeck avait annoncé le 11 juin 2024 le retrait du marché du Redomex® et du Nortrilen®. Récemment elle a annoncé la production sur une courte période de nouveaux lots. Cet article fait le point sur la situation au 2/07/24.

#### Augmentation des cas de rougeole en Belgique et dans le monde entier (mise à jour 05/09/2024) (Attention : cet article ne correspond plus à la situation actuelle !)

L'incidence de la rougeole augmente dans le monde entier. En raison d'une demande accrue de vaccins et d'éventuels problèmes de stocks, le département « Zorg » de la Flandre a annoncé une modification temporaire de la politique de vaccination contre la rougeole (! mise à jour 05/09/2024 : deux doses sont à nouveau recommandées pour la vaccination de rattrapage des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans). La Fédération Wallonie-Bruxelles appelle, elle, à suivre les recommandations actuelles.

## NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

### Nouveautés en médecine spécialisée

- épcoritamab (Tepkinly®▼)
- foslévodopa + foscarbidopa (Produodopa®)
- tabécleleucel (Ebvallo®▼)

### Nouvelles indications

- ivacaftor (Kalydeco®)

### Arrêts de commercialisation

- amsacrine (Amsidine®)
- carbocistéine (Muco Rhinathiol®)
- dextran + hypromellose (Tears Naturelle®)
- elbasvir + grazoprévir (Zepatier®)
- névirapine oral 200mg (Viramune®)
- nortriptyline (Nortrilen®) – amitriptyline (Redomex®)
- tropisetron (Novaban®)

## Glaucome : quels médicaments éviter ?

La prise de certains médicaments peut provoquer (chez les personnes prédisposées) ou aggraver un glaucome, entraînant de graves conséquences. Cet article reprend différents médicaments (liste non exhaustive) à éviter dans cette pathologie :

- En cas de glaucome à angle ouvert : les corticostéroïdes.
- En cas de glaucome à angle fermé : les médicaments anticholinergiques ou ayant des propriétés anticholinergiques (certains psychotropes, certains anti-histaminiques), certains antiépileptiques, diurétiques et antiparkinsoniens ainsi que certains médicaments sympathomimétiques administrés par voie nasale ou oculaire.

En cas de prescription nécessaire d'un tel médicament, il convient d'être attentif aux facteurs de risque du patient et de le prévenir d'être attentif en cas de survenue de symptômes pouvant évoquer un glaucome.

Une attention particulière est requise lors de la délivrance des médicaments disponibles en vente libre tels les sprays décongestionnants.

### Qu'est-ce que le glaucome ?

Environ 95 millions de personnes souffrent d'un glaucome dans le monde (voir «+ d'infos »).

Il est caractérisé par une perte progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes et une lésion du nerf optique (souvent associée à une augmentation de la pression intraoculaire (PIO)), menant à une perte progressive et irréversible de la vision.<sup>1</sup>

En cas de glaucome non traité, la perte de vue peut être complète. Il peut être chronique, à *angle ouvert* (rencontré le plus fréquemment) ou à *angle fermé* (moins fréquent, mais d'évolution généralement plus sévère).

Chez des sujets prédisposés (voir «+ d'infos »), une élévation brutale de la PIO peut provoquer une crise de glaucome. Les signes suivants doivent alerter le médecin : maux de tête, nausées, douleur oculaire très vive et vision floue.<sup>4</sup> Dans ce cas, on parle d'un *glaucome aigu par fermeture de l'angle*, il s'agit d'une urgence absolue et le patient doit être redirigé vers un hôpital.

### Médicaments à éviter

Certains médicaments ou certaines classes de médicaments peuvent aggraver ou provoquer un glaucome. Les conséquences pouvant être considérables, il est important d'en être informé, d'autant plus que l'on considère qu'en Europe, 50% des cas de glaucome restent non diagnostiqués.<sup>4</sup>

#### En cas de glaucome à angle ouvert

##### *Corticostéroïdes*

Les corticostéroïdes peuvent aggraver un glaucome à angle ouvert ou provoquer un glaucome. Leur utilisation peut entraîner une résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse menant à une augmentation de la PIO et, en conséquence, une lésion du nerf optique pouvant mener à la perte de vision.

- L'effet sur la PIO dépend de la **puissance** anti-inflammatoire du corticostéroïde, de la **dose**, de la **voie d'administration** (par exemple, une administration par voie oculaire présente un plus grand risque)<sup>5</sup> ainsi que de la **durée du traitement**.<sup>6</sup> L'élévation de la PIO se manifeste généralement dans les semaines qui suivent le début du traitement, parfois plus tardivement. L'élévation est généralement réversible, sauf lorsque le traitement se prolonge au-delà de 1 an (voir Folia Février 2022).
- Pour les patients sous traitement corticostéroïde dans ou autour de l'œil à **long terme** ou à **risque de développer un glaucome**, il est recommandé de consulter un ophtalmologue régulièrement afin d'avoir un monitoring régulier de la PIO et de détecter tout signe de glaucome (voir Folia Février 2022).<sup>7</sup>
- En cas d'élévation de la PIO, il sera recommandé d'arrêter le traitement par corticostéroïdes.<sup>3</sup> Si ce n'est pas possible, il est conseillé de s'orienter vers un corticoïde moins puissant<sup>4</sup> ou de diminuer la dose.<sup>8</sup>

#### En cas de glaucome à angle fermé

##### *Médicaments anticholinergiques*

Les médicaments ayant des effets anticholinergiques peuvent provoquer une mydriase entraînant une fermeture de l'angle iridocornéen et une augmentation de la PIO (voir Répertoire commenté des médicaments, Intro 6.2.3. Effets indésirables anticholinergiques).

Parmi ceux-ci, on peut citer différentes classes de médicaments (liste non exhaustive) pour lesquelles le glaucome à angle fermé constitue une contre-indication ou une précaution d'emploi (le plus souvent après avis ophtalmologique).

#### Par voie systémique

- Certains médicaments antiparkinsoniens tels que le **trihexylphenidyle**, le **bipéridène** et la **procyclidine**, utilisés pour lutter contre les tremblements. Certaines études n'ont pas observé d'augmentation de la PIO et ni de cas de glaucome aigu à angle fermé suite à l'utilisation du trihexylphenidyle. Cependant, des cas de glaucome à angle fermé suite à une utilisation prolongée de ce médicament ont été rapportés.<sup>2</sup>
- L'**oxybutinine** et la **toltérodine**, deux médicaments utilisés dans l'instabilité vésicale. Dans une étude prospective, les auteurs n'ont pas trouvé d'augmentation significative de la PIO après 4 semaines d'utilisation d'oxybutinine ou de toltérodine.<sup>2</sup> Cependant, des cas de glaucome aigu ont été rapportés suite à la prise d'oxybutinine, mais ils sont rares<sup>8</sup>
- La **scopolamine** et l'**atropine**, utilisées notamment en prémédication lors de l'anesthésie.

#### Par voie non systémique

- Les mydriatiques (**atropine**, **cyclopentolate** et **tropicamide**)<sup>2</sup>, utilisés après une intervention oculaire, lors d'un examen ou pour le traitement de la kératite et de l'uvéïte (voir 16.4. Mydriatiques – Cyclopégiques). Le risque de développer un glaucome fermé à angle aigu paraît, cependant, rare.<sup>3</sup>
- Le **glycopyrronium**, un anticholinergique à longue durée d'action indiqué dans l'asthme, la BPCO et également utilisé en anesthésie (voie parentérale), en dermatologie et dans le traitement de la sialorrhée sévère (voie orale, chez les enfants et adolescents).
- Certains bronchodilatateurs, en particulier l'**ipratropium** et le **tiotropium**. Des cas de glaucomes ont été rapportés avec l'ipratropium utilisé en association avec le salbutamol (agoniste  $\beta_2$ -adrénergique). Cette association potentialise le risque de glaucome. En effet, le salbutamol peut entraîner une légère mydriase ainsi qu'une augmentation de la production de l'humeur aqueuse. Le tiotropium et l'ipratropium peuvent entraîner un risque d'aggravation du glaucome à angle fermé en cas de contact avec les yeux.<sup>9</sup> C'est pourquoi, il est recommandé aux patients, lors des aérosols, d'utiliser un embout buccal à la place d'un masque (voir 4.1. Asthme et BPCO) et d'être prudent lors de l'utilisation de l'association avec le salbutamol chez les patients à risque.<sup>2, 10, 11</sup> Il en va de même pour l'association de l'ipratropium avec le fénotérol.<sup>12</sup> L'uméclidinium et l'aclidinium sont également des bronchodilatateurs anticholinergiques. Ils doivent également être utilisés avec prudence chez ces patients. Afin de minimiser tout risque, il faut veiller à ce que le patient utilise correctement ces médicaments.

#### Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (muscariniques)

##### Par voie systémique

- Certains antipsychotiques tels que les phénothiazines (**lévomépromazine** et **prothipendyl**) ainsi que la **clotiapine** pour laquelle le glaucome à angle fermé est une contre-indication absolue selon le RCP.<sup>13</sup>
- Certains antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs, principalement la **diphéhydramine**, le **diménhydrinate** et la **méclozine** qui sont **contre-indiqués** en cas de glaucome selon les RCPs.<sup>14-16</sup> L'**hydroxyzine** quant à elle peut être utilisée mais avec prudence selon le RCP. En cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, un ajustement de la dose d'hydroxyzine doit être envisagé.

- Certains antidépresseurs pourraient aggraver un glaucome. En effet, ils pourraient augmenter la production de l'humeur aqueuse et provoquer une mydriase.<sup>2</sup> Il s'agit principalement des antidépresseurs tricycliques (ATC), surtout l'**imipramine** et l'**amitriptyline** qui ont des propriétés anticholinergiques. Le British National Formulary (BNF) mentionne notamment que les ATC sont inappropriés pour les personnes âgées atteintes de glaucome.<sup>17</sup>

Le lien entre la prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et l'apparition d'un glaucome nécessite des études supplémentaires, notamment pour évaluer le risque potentiel de chaque antidépresseur. De plus, certaines données suggèrent que l'usage à long terme des ISRS et des IRSN serait associé à une diminution de la PIO, et donc à un effet protecteur contre le glaucome.<sup>18</sup>

En cas de traitement nécessaire chez les personnes prédisposées, et d'après les données de la littérature, la préférence ira donc vers les ISRS ou les IRSN.<sup>18</sup>

Il est cependant conseillé aux patients à risque de glaucome d'avoir un suivi régulier chez un ophtalmologue. En effet, à titre d'exemple, la paroxétine a des effets indésirables anticholinergiques. Le RCP de la paroxétine mentionne qu'elle doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de glaucome.<sup>19</sup>

#### Autres médicaments

##### Par voie systémique

- Le topiramate est indiqué dans le traitement de l'épilepsie ainsi que dans le traitement de la migraine. Ce médicament pourrait engendrer un décollement ciliaire provoquant un épaississement du cristallin avec comme conséquence une fermeture de l'angle. L'apparition des symptômes se ferait dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement ou suite à une augmentation de dosage.<sup>3</sup> Selon une étude de cas-contrôle, le risque de fermeture de l'angle est 5 fois plus élevé chez les patients de moins de 50 ans sous topiramate.<sup>8</sup>

Le RCP du topiramate mentionne le glaucome comme étant un effet indésirable et il mentionne également que des altérations du champ visuel ont été observées (indépendamment d'une PIO élevée). Si ces altérations surviennent, un arrêt du traitement par topiramate doit être envisagé.<sup>20</sup>

- Des sulfonamides et apparentés tels que la **chlortalidone**, l'**hydrochlorothiazide** et le **sulfaméthoxazole + triméthoprime** pourraient également être impliqués dans le développement d'un glaucome mais le risque semble peu fréquent.<sup>2</sup> Les RCPs de la chlortalidone et de l'hydrochlorothiazide mentionnent que ces 2 médicaments doivent être utilisés avec prudence.<sup>21,22</sup>
- Certains antiparkinsoniens tels que la **lévodopa + carbidopa (avec entacapone ou non)** ou **lévodopa + benserazide** sont, selon les RCPs, contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé.<sup>23-25</sup>

Le glaucome est mentionné comme effet secondaire possible, mais peu fréquent, dans la notice du **safinamide**, un inhibiteur de la monoamine oxydase B.<sup>26</sup>

### Par voie oculaire

- La **phényléphrine**, un sympathicomimétique administré par voie oculaire lors d'un examen ophtalmologique ou dans le cadre d'une chirurgie oculaire nécessitant une mydriase.

### Par voie nasale

- Les **agonistes adrénérgiques** : des cas de glaucomes à angle fermé ont été rapportés suite à l'usage de vasoconstricteurs par voie nasale. En effet, ils peuvent stimuler les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénérgiques situés au niveau du muscle dilatateur de l'iris. Cela peut entraîner une mydriase menant à un bloc pupillaire et entraînant une fermeture de l'angle irido-cornéen et une augmentation de la PIO.<sup>4,10,11</sup>

Dans les RCPs de la **naphazoline**, **xylométazoline**, **tramazoline** et **phényléphrine**, le glaucome à angle fermé est bien mentionné comme contre-indication.<sup>27-30</sup> Dans le RCP de l'**oxymétazoline**, une évaluation de la balance bénéfico-risque est conseillée avant l'emploi de ce médicament en cas de glaucome.<sup>31</sup>

La phényléphrine est associée au dimétindène dans la spécialité Vibrocil® (voie nasale) et associée à la chlorphénamine dans la spécialité Rhinathiol Antirhinitis® (voie orale). Ces associations sont également contre-indiquées en cas de glaucome.

*Ces produits étant disponibles en pharmacie sans ordonnance, il est important d'attirer l'attention sur la vigilance des pharmaciens lors de leur délivrance.*

## Conclusion

De nombreux médicaments sont contre-indiqués ou à utiliser avec précaution, en particulier dans le glaucome à angle fermé. En cas de prescription nécessaire d'un médicament, il convient d'être attentif aux facteurs de risque du patient (notamment l'âge et l'historique de glaucome dans la famille) et de le prévenir d'être attentif en cas de survenue de maux de tête, de douleur oculaire et/ou de vision floue. Il est également important de s'assurer du bon suivi de la pathologie par un spécialiste. Une attention particulière est requise lors de la délivrance des médicaments disponibles en vente libre et qui sont de surcroît souvent demandés par les patients.

## Noms de spécialités :

- Trihexylphénidyle : Artane® (voir Répertoire)
- Bipéridène : Akineton® (voir Répertoire)
- Procyclidine : Kemadrin® (voir Répertoire)
- Glycopyrronium : Robinul® (voir Répertoire), Seebri® (voir Répertoire), Sialanar® (voir Répertoire)
- Glycopyrronium + indacatérol : Ultibro® (voir Répertoire)
- Glycopyrronium + formotérol + budésonide : Trixeo® (voir Répertoire)
- Glycopyrronium + formotérol + bécloéthasone : Trimbrow® (voir Répertoire)
- Glycopyrronium + indacatérol + mométasone : Enerzair® (voir Répertoire)
- Glycopyrronium + néostigmine : Robinul-Neostigmine® (voir Répertoire)
- Ipratropium : Atrovent® (voir Répertoire)

- Ipratropium + salbutamol : Combivent® (voir Répertoire)
- Ipratropium + fénotérol : Duovent® (voir Répertoire)
- Tiotropium : Spiriva® (voir Répertoire)
- Aclidinium : Bretaris® (voir Répertoire)
- Aclidinium + formotérol : Duaklir® (voir Répertoire)
- Uméclidinium : Incruse® (voir Répertoire)
- Uméclidinium + vilantérol : Anoro® (voir Répertoire)
- Uméclidinium + vilantérol + fluticasone : Trelegy® (voir Répertoire)
- Oxybutynine : Kentera®, Oxybutynin(e), Vesoxx® (voir Répertoire)
- Toltérodine : Detrusitol®, Tolterodin(e), Urolina® (voir Répertoire)
- Scopolamine : Scopolamine HBr Sterop® (voir Répertoire)
- Atropine : Alcon Atropine® (voir Répertoire), Atropine Sulfate Accord®, Atropine Sulfate Aguettant®, Atropine Sulfate Sterop® (voir Répertoire)
- Cyclopentolate : Cyclogyl®, Minims Cyclopentolate Chlorhydrate® (voir Répertoire)
- Tropicamide : Monofree Tropicamide®, Mydriacyl® (voir Répertoire)
- Lévomépromazine : Nozinan® (voir Répertoire)
- Prothipendyl : Dominal® (voir Répertoire)
- Clotiapine : Etumine® (voir Répertoire)
- Diphenhydramine : Nustasium® (voir Répertoire)
- Dimenhydrinate : R Calm Dimenhydrinate® (voir Répertoire)
- Méclozine : Agyrax® (voir Répertoire)
- Hydroxyzine : Atarax® (voir Répertoire)
- Imipramine : Tofranil® (voir Répertoire)
- Amitriptyline : Redomex® (voir Répertoire)
- Topiramate : Topamax®, Topiramat(e) (voir Répertoire)
- Chlortalidone : Hygroton® (voir Répertoire)
- Hydrochlorothiazide + bêta bloquant : (voir Répertoire)
- Hydrochlorothiazide + sartan : (voir Répertoire)
- Hydrochlorothiazide + IECA : (voir Répertoire)
- Hydrochlorothiazide + sartan + antagoniste du calcium : (voir Répertoire)
- Sulfaméthoxazole + triméthoprim (co-trimoxazole) : Bactrim®, Eusaprim® (voir Répertoire)
- Lévodopa + carbidopa : Duodopa® (voir Répertoire)
- Lévodopa + bensérazide : Prolopa 125®, Prolopa HBS 125®, Prolopa 250® (voir Répertoire)
- Safinamide : Xadago® (voir Répertoire)
- Naphazoline : Vasocédine Naphazoline® (voir Répertoire)
- Xylométazoline : Nasa Rhinathiol®, Nasasinutab®, Otrivine décongestionnant®, Rhinivex®, Xylomaris® (voir Répertoire)
- Tramazoline : Rhinospray Nez bouché® (voir Répertoire)
- Oxymétazoline : Nesivine® (voir Répertoire)
- Phényléphrine + chlorphénamine : Rhinathiol Antirhinitis® (voir Répertoire)
- Phényléphrine + dimétindène : Vibrocil® (voir Répertoire)

## Sources

- 1 Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, Gazzard G. Glaucoma: now and beyond. *Lancet*. 2023 Nov 11;402(10414):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01289-8. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37742700.
- 2 Martindale: The complete drug reference. Consulté le 22 mars 2024.
- 3 European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines. PMID: 34675001.
- 4 Yang MC, Lin KY. Drug-induced Acute Angle closure Glaucoma: A Review. *J Curr Glaucoma Pract* 2019;13(3):104–109.
- 5 Roberti G, Oddone F, Agnifili L, Katsanos A, Michelessi M, Mastropasqua L, Quaranta L, Riva I, Tanga L, Manni G. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*. 2020 Jul-Aug;65(4):458-472. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32057761.
- 6 Patel PD, Kodati B, Clark AF. Role of Glucocorticoids and Glucocorticoid Receptors in Glaucoma Pathogenesis. *Cells*. 2023 Oct 14;12(20):2452. doi:

- 10.3390/cells12202452. PMID: 37887296; PMCID: PMC10605158.
- 7 Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 12;325(2):164-174. doi: 10.1001/jama.2020.21899. PMID: 33433580.
- 8 Wu A, Khawaja AP, Pasquale LR, Stein JD. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye (Lond)*. 2020 Jan;34(1):12-28. doi: 10.1038/s41433-019-0603-z. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595027; PMCID: PMC7002596.
- 9 Ipratropium bromide. BNF. Consulté le 26 janvier 2024.
- 10 Masereel M, Bonnet S, Marchand S. Quels sont les médicaments à risque de précipiter un glaucome aigu par fermeture de l'angle ? [Drug-induced acute angle closure glaucoma]. *Rev Med Liege*. 2022 Sep;77(9):516-520. French. PMID: 36082598.
- 11 Dynamed. Angle-closure glaucoma. Etiology and Pathogenesis. Update 18 may 2023. [https://www.dynamed-com.gateway2.cdth.be/condition/angle-closure-glaucoma#CAUSES\\_LI\\_QPH\\_ZNL\\_TGB](https://www.dynamed-com.gateway2.cdth.be/condition/angle-closure-glaucoma#CAUSES_LI_QPH_ZNL_TGB). Consulté le 2 février 2024.
- 12 Résumé des caractéristiques du produit. Duovent. Consulté le 22 mars 2024.
- 13 Résumé des caractéristiques du produit. Clotiapine. Consulté le 31 janvier 2024.
- 14 Résumé des caractéristiques du produit. Diphenhydramine. Consulté le 22 mars 2024..
- 15 Résumé des caractéristiques du produit. Dimenhydrinate. Consulté le 22 mars 2024.
- 16 Résumé des caractéristiques du produit. Méclozine. Consulté le 22 mars 2024.
- 17 Antidepressants drugs. BNF. Consulté le 2 février 2024.
- 18 Ciobanu AM, Dionisie V, Neagu C, Bolog OM, Riga S, Popa-Velea O. Psychopharmacological Treatment, Intraocular Pressure and the Risk of Glaucoma: A Review of Literature. *J Clin Med*. 2021 Jun 30;10(13):2947. doi: 10.3390/jcm10132947. PMID: 34209089; PMCID: PMC8269427.
- 19 Résumé des caractéristiques du produit. Paroxétine. Consulté le 22 mars 2024.
- 20 Résumé des caractéristiques du produit. Topiramate. Consulté le 22 mars 2024.
- 21 Résumé des caractéristiques du produit. Chlorthalidone. Consulté le 31 janvier 2024.
- 22 Résumé des caractéristiques du produit. Hydrochlorothiazide. Consulté le 31 janvier 2024.
- 23 Résumé des caractéristiques du produit. Lévodopa + carbidopa. Consulté le 30 janvier 2024.
- 24 Résumé des caractéristiques du produit. Lévodopa + carbidopa + entacapone. Consulté le 4 juin 2024.
- 25 Résumé des caractéristiques du produit. Lévodopa + bensérazide. Consulté le 30 janvier 2024.
- 26 Résumé des caractéristiques du produit. Safinamide. Consulté le 31 janvier 2024.
- 27 Résumé des caractéristiques du produit. Naphazoline. Consulté le 30 janvier 2024.
- 28 Résumé des caractéristiques du produit. Xylométazoline. Consulté le 30 janvier 2024.
- 29 Résumé des caractéristiques du produit. Tramazoline. Consulté le 30 janvier 2024.
- 30 Résumé des caractéristiques du produit. Phényléphrine. Consulté le 30 janvier 2024.
- 31 Résumé des caractéristiques du produit. Oxymétazoline. Consulté le 30 janvier 2024.

## Le point sur l'association ibuprofène + codéine (Brufen Codeine®), 5 ans après sa commercialisation

L'association d'ibuprofène et de codéine (Brufen Codeine®, voir 8.3.2. Associations) a été commercialisée il y a 5 ans. Ce médicament est, selon le RCP, indiqué dans le traitement de la douleur légère à modérée lorsqu'elle n'est pas soulagée par le paracétamol ou l'ibuprofène seuls.<sup>1</sup>

En 2018, lors de sa commercialisation (voir Folia de juillet 2018), le CBIP mentionnait que la présence de codéine pouvait mener à un risque de dépendance et d'abus. Cette association expose aux effets indésirables des 2 substances.

En 2022, le comité européen de pharmacovigilance (PRAC, *Pharmaceutical Risk Assessment Committee*) de l'EMA (*European Medicines Agency*) a recommandé de modifier le RCP et la notice de cette association suite à l'observation de cas de toxicité rénale, gastro-intestinale et métabolique graves, dont l'issue peut être fatale<sup>2</sup>, voir aussi Folia de mars 2023. Dans la plupart des cas, la prise de cette association s'est faite de façon prolongée à des doses supérieures à celles recommandées en raison d'une dépendance à la codéine.

Le RCP a été mis à jour afin d'attirer l'attention sur le risque d'acidose tubulaire rénale et d'hypokaliémie lors d'une utilisation prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées.

### Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation :

Lors de la commercialisation du Brufen Codeine®, le CBIP estimait que « *la place d'une telle association n'est pas claire et (que) son usage devrait être limité dans le temps. En cas de douleur, l'utilisation de préparations à un seul principe actif est à préférer* », voir Folia de juillet 2018.

A ce jour, l'avis du CBIP reste inchangé en raison des risques de **dépendance, d'abus** et de **toxicité** évoqués. L'association fixe ne permet pas un ajustement de la dose d'ibuprofène ni de codéine.

Si la prise du Brufen codeine® s'avère nécessaire, elle doit se faire sur la période la plus courte possible. Il convient également d'être attentif aux symptômes évocateurs d'une acidose tubulaire rénale et d'une hypokaliémie: faiblesse générale et/ou une diminution de la conscience, fatigue musculaire, crampes et ballonnements.

Une attention particulière doit être accordée aux **personnes âgées** chez qui les risques d'effets indésirables de l'ibuprofène et de la codéine sont augmentés. Comme mentionné en 2018, cette association doit également être utilisée avec prudence chez les **insuffisants rénaux, cardiaques et/ou hépatiques**.

## Sources

1 Résumé des caractéristiques du produit. Brufen Codeine®. Consulté le 7 juin 2024.

2 European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-september-2022>

## Le point sur le benralizumab (Fasenra®), 5 ans après sa commercialisation

Le **benralizumab (Fasenra®**, chapitre 12.3.2.2.3, administration sous-cutanée) est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs  $\alpha$  de l'interleukine 5 (IL-5) qui a été commercialisé pour le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré un corticostéroïde inhalé (CSI) à dose élevée associé à un  $\beta$ 2-mimétique à longue durée d'action (long-acting  $\beta$ 2-agonist : LABA) (synthèse du RCP).

Il s'administre par voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, ensuite toutes les 8 semaines. Il n'a pas reçu de nouvelle indication depuis sa commercialisation.

Des études ont été publiées dans la BPCO et d'autres pathologies liées à une éosinophilie telles que l'oesophagite à éosinophiles et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Ces indications n'ont pas encore été approuvées par l'EMA (situation au 18 juin 2024).

### Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation

Des données récentes confirment **l'efficacité du benralizumab pour diminuer les exacerbations et le traitement de fond par CSI + LABA ou corticostéroïdes oraux (CSO) dans une population asthmatique spécifique et limitée**. L'éventuelle diminution du traitement de fond par CSI + LABA est à mettre en balance avec le risque possible d'une détérioration de l'asthme à plus long terme, les CSI constituant la base du traitement. Il faut aussi tenir compte du profil d'innocuité du benralizumab qui peut entraîner des **effets indésirables rares mais sévères**, et de son **coût beaucoup plus élevé que celui des associations CSI + LABA**.

## Le point sur l'efficacité dans l'asthme et les effets indésirables

### Efficacité

De nouvelles études ont été publiées concernant l'efficacité à plus long terme, l'effet de l'utilisation du benralizumab sur la diminution des corticostéroïdes oraux (CSO) et sur la diminution du traitement de fond par CSI + LABA. Une *Cochrane Review* sur les anti IL-5 dans l'asthme a également été mise à jour.

- **Etude à long terme (MELTEMI)** : étude d'extension en open label qui montre un maintien de l'efficacité du benralizumab à 3,4 ans chez des patients avec un asthme sévère sous CSI + LABA avec ou sans autre traitement de fond (taux d'exacerbations par année 0,47, par rapport à 0,48 à 0,65 dans les études à court terme).<sup>1</sup>
- **Etude sur la diminution des CSO (PONENTE)** : étude à un seul bras en open label jusqu'à 32 semaines qui montre un bon contrôle de l'asthme chez des patients avec asthme sévère à éosinophiles dépendants aux CSO chez qui on a diminué ou arrêté le CSO. 63% des patients ont pu arrêter le CSO, 82% ont pu le réduire fortement. Le taux d'exacerbation par année était similaire à celui rapporté dans les autres études sur le benralizumab.<sup>1</sup>
- **Etude sur la diminution des CSI (SHAMAL)** : étude en open label à 48 semaines chez des adultes avec asthme à éosinophiles sévère bien contrôlés sous benralizumab et haute dose de CSI + formotérol. La bithérapie CSI + formotérol a été diminuée jusqu'à la garder uniquement comme traitement à la demande si possible. Par rapport au groupe qui a maintenu la bithérapie CSI + formotérol à dose élevée, le groupe qui l'a diminuée n'a pas présenté plus d'exacerbations. 92% des patients ont pu réduire leur dose de CSI + formotérol : 15% sont arrivés à une dose moyenne, 17% à une dose faible, et 61% à une utilisation à la demande. A 48 semaines, cette réduction était toujours maintenue. 91% des personnes dans le groupe « réduction » n'ont présenté aucune exacerbation.<sup>2</sup>  
Selon un commentaire de l'*ACP Journal Club*, bien que les critères cliniques rapportés par les patients n'indiquent pas de perte d'efficacité dans le groupe « réduction », les mesures de l'inflammation liée à l'asthme (FeNO et VEMS) étaient plus mauvaises dans ce groupe par rapport au groupe qui a maintenu une utilisation de dose élevée de la bithérapie. On ne sait pas si cela indique à terme un risque d'aggravation de l'asthme.<sup>3</sup>
- *Cochrane Review* Farne 2022 : confirmation de l'efficacité des anti IL-5 (dont le benralizumab) dans l'asthme sévère à éosinophiles avec une **diminution de moitié des exacerbations par rapport au placebo**, mais avec des **preuves limitées sur la qualité de vie** dans des études à 56 semaines maximum.<sup>4</sup>

### Innocuité

- Le dossier de l'EMA mentionne deux études ayant évalué la sécurité à 3 ans du benralizumab (études BORA et MELTEMI), qui ont amené à :
  - Lever les réserves quant au risque de réactions d'hypersensibilité sévères.
  - Lever les réserves concernant une perte d'efficacité à long terme à cause du développement d'anticorps contre le benralizumab.

- Modifier la qualification du risque d'infection par des helminthes de « risque identifié » à « risque potentiel ».<sup>1</sup>
- La *Cochrane Review* Farne 2022 mentionne que le nombre **d'effets indésirables significatifs ayant entraîné l'arrêt du traitement par benralizumab** était **deux fois plus élevé** dans le groupe benralizumab que dans le groupe placebo, ce qui n'était pas le cas pour le mépolizumab et le reslizumab (deux autres anti IL-5 au mécanisme d'action légèrement différent). Ceci mérite selon les auteurs **plus d'investigations**.<sup>4</sup>

### Position des guidelines

- Selon le NICE 2019 et GINA 2024, le benralizumab, comme les autres traitements biologiques, peut être envisagé chez des **patients avec asthme sévère à éosinophiles, malgré un traitement optimal par CSI + LABA** (haute dose si nécessaire) ou sous traitement de fond par CSO.<sup>5,6</sup>
- Le NICE précise que la **nécessité d'un traitement par inhibiteurs de l'IL-5 est limitée quand** les patients sont pris en charge dans des centres spécialisés et que leur **traitement de fond par CSI+LABA est optimisé**.<sup>5</sup>
- Selon GINA 2024, les facteurs prédictifs d'une bonne réponse aux inhibiteurs de l'IL-5 sont une éosinophilie élevée et un nombre élevé d'exacerbations dans l'année précédente. Le guideline estime qu'il peut être donné à partir de l'âge de 12 ans (usage *off-label* en dessous de 18 ans).<sup>6</sup>

### Positionnement et avis du CBIP

- Les données actuelles confirment l'**efficacité du benralizumab pour une population asthmatique limitée** : les personnes avec **asthme à éosinophiles sévère non contrôlés sous traitement optimal par CSI + LABA**. Il permet de **diminuer les exacerbations** et les **doses de corticostéroïdes oraux et inhalés**.
- Des données montrent qu'une diminution du traitement de fond par CSI + LABA est possible. Jusqu'à ce jour, les **CSI** constituent la  **pierre angulaire du traitement de l'asthme**. On ne sait pas si leur diminution voire leur arrêt risque d'avoir à terme un effet négatif sur le contrôle de l'asthme.
- De plus, le profil de sécurité des CSI + LABA à long terme est bien connu et plutôt sûr. Ce qui n'est pas le cas du benralizumab, qui peut provoquer des **réactions peu fréquentes mais sévères** de type hypersensibilité retardée.
- Un traitement par benralizumab est **beaucoup plus coûteux** pour la société **que les associations CSI + LABA** : 2 420€ pour 2 mois de traitement versus environ 60€ pour les CSI + LABA.

### Sources

- 1 Fasenna-Procedural steps taken and scientific information after authorization-update 13/02/2024-EMA.
- 2 Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al; SHAMAL Investigators. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403:271-281. 38071986.
- 3 In severe eosinophilic asthma controlled with benralizumab, tapering high-dose ICS reduced dose while maintaining control. *ACP Journal Club* 2 April 2024. doi:10.7326/J24-0014.
- 4 Farne\_HA, Wilson\_A, Milan\_S, Bancho\_E, Yang\_F, Powell\_CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 7. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub4.
- 5 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA565/chapter/1-Recommendations>
- 6 Global Strategy for Asthma Management and Prevention update 2024. GINA.

## Le point sur le brodalumab (Kyntheum®) et le guselkumab (Tremfya®), 5 ans après leur commercialisation

Le brodalumab (Kyntheum®, chapitre 12.3.2.2.7.), un inhibiteur de l'IL-17, et le guselkumab (Tremfya®, chapitre 12.3.2.2.8.), un inhibiteur de l'IL-23, ont été commercialisés il y a 5 ans pour le traitement **du psoriasis modéré à sévère** chez l'adulte. Plusieurs médicaments biologiques (anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/IL23, anti-IL23) sont disponibles pour le traitement du psoriasis. D'autres inhibiteurs de l'IL-17 (sécukinumab et ixékizumab) dont les indications incluent notamment le psoriasis sont sur le marché depuis plus de 5 ans. Le guselkumab a été le premier inhibiteur de l'IL-23 approuvé il y a 5 ans et s'est classé au 13<sup>e</sup> rang des médicaments dont les dépenses en soins ambulatoires sont les plus élevées selon l'INAMI en 2022 (INAMI top 25).

### Données à plus long terme sur le psoriasis

#### *Brodalumab*

Trois études de phase III ayant conduit à l'autorisation du brodalumab pour le traitement du psoriasis ont montré une efficacité supérieure du brodalumab (210 mg) par rapport au placebo et à l'ustékinumab, un inhibiteur de l'IL-12/23.<sup>1,2</sup> L'efficacité et la sécurité **à long terme** du brodalumab ont été confirmées dans des études de suivi.<sup>3</sup>

Dans le RCP du brodalumab, les **réactions anaphylactiques** ont été ajoutées en tant qu'effet indésirable sur base des données post-commercialisation. De nouvelles données ne suggèrent pas de relation de cause à effet entre l'utilisation du brodalumab et les idées et comportements suicidaires précédemment rapportés.<sup>4</sup>

#### *Guselkumab*

Il y a 5 ans, des essais randomisés ont montré que le guselkumab, un inhibiteur de l'IL-23, était supérieur au placebo et à l'adalimumab, un inhibiteur du TNF, dans le traitement du psoriasis.<sup>5,6</sup> De plus, une RCT a montré que chez les patients ne répondant pas à l'ustékinumab, un inhibiteur de l'IL12/23, il pouvait être bénéfique de passer au guselkumab.<sup>7</sup> Depuis lors, **une étude d'extension** a confirmé l'efficacité à long terme du traitement d'entretien de 3 ans avec le guselkumab, sans nouveaux signaux de sécurité.<sup>8</sup> Les données de sécurité jusqu'à 5 ans de traitement étaient également rassurantes.<sup>9</sup>

Dans une RCT comparative publiée en 2019, le nombre de répondeurs (taux de réponse PASI-90, réduction  $\geq 90\%$  de l'indice de surface et de gravité du psoriasis) après 48 semaines était plus élevé sous guselkumab que sous sécukinumab, un inhibiteur de l'IL-17 : 84% contre 70%.<sup>10</sup> Le taux de réponse PASI-90 **après 48 semaines** constituait le critère d'évaluation primaire. Les résultats obtenus à des moments antérieurs du traitement montraient une image différente.

Une RCT comparative randomisée entre le guselkumab et le brodalumab, après échec de l'ustékinumab, a été interrompue prématurément, en partie à cause de la lenteur du recrutement.<sup>11</sup>

### Psoriasis : positionnement des médicaments biologiques

Voir le Folia de mars 2018 (mise à jour 22/10/2019) qui fait le point sur la prise en charge du psoriasis en plaques. Avec l'arrivée sur le marché d'un nombre croissant de nouveaux médicaments biologiques contre le psoriasis, le choix du bon traitement biologique devient de plus en plus complexe. Cela s'applique non seulement au choix après l'échec des traitements conventionnels, mais aussi au choix du traitement de suivi avec un médicament biologique après une réponse insuffisante à un précédent médicament biologique.

Une revue Cochrane "vivante" a évalué les traitements systémiques pour le traitement du psoriasis en plaques.<sup>12</sup> La méta-analyse en réseau a montré, entre autres, que le bimékizumab, l'ixékizumab et le risankizumab étaient plus efficaces (PASI 90) que le brodalumab et le guselkumab. L'une des limites des études incluses est la courte durée du suivi de cette maladie chronique.

### Guselkumab : nouvelle indication

L'indication de l'inhibiteur de l'IL-23, guselkumab, a été étendue à l'**arthrite psoriasique** après l'échec des traitements antérieurs. L'autorisation du guselkumab pour cette nouvelle indication est basée sur 2 études contrôlées par placebo.<sup>13,14</sup>

### Indications non autorisées

**Le brodalumab** s'est avéré plus efficace que le placebo dans deux études de phase III pour le traitement de l'arthrite psoriasique après l'échec des traitements conventionnels.<sup>15</sup> Les deux études ont été interrompues (entraînant une affaiblissement de la puissance ou perte de puissance) prématurément en 2015 par le promoteur en raison de rapports d'idées et de comportements suicidaires (voir ci-dessus). Une analyse des résultats a été publiée ultérieurement.

**Le guselkumab** est actuellement étudié pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.<sup>16,17</sup>

Si une approbation pour ces indications devait suivre, le CBIP fournira une mise à jour. Dans une étude de phase II sur l'hidradénite suppurée, le guselkumab n'a pas été plus efficace que le placebo.<sup>18</sup>

#### Risque d'infections et de cancer

Le risque accru d'infections et possiblement de cancer est une préoccupation lors de l'utilisation d'inhibiteurs des interleukines. Davantage de données sont nécessaires sur le risque de cancer, nous avons fait le point sur la situation dans le Folia de septembre 2021.

**Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation** : Des données à plus long terme ont confirmé l'efficacité et le profil de sécurité du brodalumab et du guselkumab dans le traitement du psoriasis modéré à sévère. L'indication du guselkumab a été étendue à l'arthrite psoriasique.

## Sources

- 1 Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):273-86.
- 2 Lewohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1318-28.
- 3 Papp K, Menter A, Leonardi C, et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). *Br J Dermatol.* 2020 Dec;183(6):1037-1048.
- 4 Lewohl MG, Koo JY, Armstrong AW, et al. Brodalumab: 5-Year US Pharmacovigilance Report. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 May;14(5):1349-1357.
- 5 Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):405-417.
- 6 Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):418-431.
- 7 Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):114-123.
- 8 Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr;82(4):936-945.
- 9 Lewohl MG, Merola JF, Rowland K, et al. Safety of guselkumab treatment for up to 5 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses across seven clinical trials with more than 8600 patient-years of exposure. *Br J Dermatol.* 2023 Jul 7;189(1):42-52.
- 10 Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu MC, Branigan P, Blauvelt A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Sep 7;394(10201):831-839.
- 11 Reich K, Bianchi L, Khemis A, et al. Brodalumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis with an Inadequate Response to Ustekinumab: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 4 Trial (COBRA). *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 Feb;14(2):453-468.
- 12 Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 12;7(7):CD011535.
- 13 Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1115-1125.
- 14 Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1126-1136.
- 15 Mease PJ, Helliwell PS, Hjulter KF, Raymond K, McInnes I. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):185-193.
- 16 Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology.* 2022 May;162(6):1650-1664.e8.
- 17 Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. *Gastroenterology.* 2023 Dec;165(6):1443-1457.
- 18 Dudink K, Bouwman K, Chen Y, et al. Guselkumab for hidradenitis suppurativa: a phase II, open-label, mode-of-action study. *Br J Dermatol.* 2023 Apr 20;188(5):601-609.

## Le point sur le diméthyle fumarate (Skilarence®), 5 ans après sa commercialisation

Skilarence® (chapitre 12.3.2.4.4 Dimethyl fumarate) a été commercialisé il y a 5 ans pour le **psoriasis en plaques modéré à sévère**. Le fumarate de diméthyle existe depuis longtemps sous un autre nom de spécialité pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP). Voir le Folia de mars 2018 (mise à jour 22/10/2019) qui fait le point sur la prise en charge du psoriasis en plaques. Les fumarates sont utilisés comme préparation magistrale pour le psoriasis depuis des décennies, mais le fumarate de diméthyle a été enregistré comme médicament pour le psoriasis il y a seulement 5 ans. L'autorité sanitaire française HAS parle d'un effet clinique limité par rapport au placebo et regrette l'absence d'études comparatives avec d'autres traitements systémiques.<sup>1</sup>

En ce qui concerne la sécurité, la Haute Autorité de Santé indique que les effets indésirables sont fréquents.<sup>1</sup> Un nouvel effet indésirable rapporté ces dernières années est la chute des cheveux, qui n'est actuellement pas mentionnée dans le RCP : voir LAREB. La plupart des rapports concernent le fumarate de diméthyle utilisé dans l'indication SEP.

En Belgique, Skilarence® est à nouveau remboursé depuis février 2024 après avoir arrêté le remboursement en mars 2023 pour des raisons administratives.

### Sources

1 Diméthyle fumarate (Skilarence®) et psoriasis : la HAS défavorable au remboursement. Rev Prescrire 2020 ; 40 (435) : 19-20

## Arrêt de commercialisation de l'amitriptyline et de la nortriptyline

L'**amitriptyline** et la **nortriptyline**, deux antidépresseurs tricycliques, ne seront plus commercialisées dès les mois de juillet et août, pour raisons commerciales selon la firme.

Outre le traitement de la dépression, ces médicaments sont utilisés (dans certains cas en usage *off-label*) dans les pathologies suivantes :

- Amitriptyline : douleurs neuropathiques ou autres douleurs chroniques (entre autres céphalées de tension et fibromyalgie), prévention de la migraine.
- Nortriptyline : douleurs neuropathiques ou autres douleurs chroniques (entre autres céphalées de tension et fibromyalgie), sevrage tabagique.

Récemment, la firme a annoncé la production de nouveaux lots fin juin pour le Redomex® et début juillet pour le Nortrilen®. Il s'agit d'un engagement à court terme (situation en date du 02/07/24 : les 2 produits sont encore officiellement en indisponibilité). Les autorités sont à la recherche de solutions à long terme.

Il est possible de réaliser une prescription **magistrale d'amitriptyline** (mais pas de nortriptyline) pour les dosages de 10, 25, 50 et 75 mg (non remboursé, situation au 2/07/2024).

Il est également **possible d'importer via le pharmacien et sur prescription médicale l'amitriptyline au dosage de 25 mg et la nortriptyline aux dosages de 10 mg et 50 mg** (non remboursé, situation au 2/07/2024). Pour la procédure: voir Intro 2.10.15. Importation de médicaments indisponibles en Belgique et médicaments bénéficiant d'une dérogation.

En cas d'arrêt de ces médicaments, il est recommandé de le faire progressivement, suivant un schéma par paliers, afin d'éviter les symptômes de sevrage (voir Folia de janvier 2024).

L'amitriptyline et la nortriptyline sont des médicaments essentiels pour certains patients et le CBIP souhaite vivement le maintien de la commercialisation de ces spécialités.

L'impact pour la pratique de ces retraits du marché est en cours d'évaluation par l'AFMPS et les conclusions seront disponibles sur le site PharmaStatut.

## Augmentation des cas de rougeole en Belgique et dans le monde entier (mise à jour 05/09/2024) (Attention : cet article ne correspond plus à la situation actuelle !)

(Attention : cet article ne correspond plus à la situation actuelle !)

### Messages clés

- L'incidence de la rougeole augmente dans le monde entier.
- L'attention croissante accordée à la vaccination contre la rougeole entraîne une augmentation de la demande de vaccins, ce qui risque de poser des problèmes d'approvisionnement.
- Le département « Zorg » de la Flandre a récemment annoncé un changement temporaire de la politique de vaccination contre la rougeole en Flandre, avec une priorisation claire (mise à jour le 05/09/2024).
- La Fédération Wallonie-Bruxelles demande que les recommandations de vaccination soient suivies correctement, il n'y a pas de mesures restrictives pour le moment (situation au 22/07/2024).
- Il est important de suivre les recommandations concernant la vaccination (de base) contre la rougeole.

### Augmentation de l'incidence

L'**European Centre for disease Prevention and Control (ECDC)**<sup>1</sup> signale dans son rapport mensuel de mai 2024 (*Measles and rubella monthly report, may 2024*) que le nombre de cas de rougeole augmente dans **plusieurs pays de l'European Economic Area (Union européenne + Islande, Norvège et Lichtenstein)**. Entre juin 2023 et mai 2024, 6 742 cas de rougeole (dont 85,7 % ont été confirmés) ont été signalés, principalement chez des enfants âgés de 0 à 4 ans.

L'incidence de la rougeole augmente également dans **d'autres parties du monde**, notamment dans d'autres pays d'Europe (voir OMS, 28/05/2024) et aux États-Unis (voir CDC, 18/03/24). **Wanda.be** signale les pays où il y a des épidémies de rougeole (c'est-à-dire > 10/1 000 000) [page mise à jour régulièrement].

La rougeole est très contagieuse. Un **taux de vaccination d'au moins 95% pour les 2 doses** est nécessaire pour obtenir une immunité de groupe. Ce taux de vaccination n'est pas atteint dans de nombreux pays (voir le document Sciensano « Comité pour l'élimination de la rougeole et de la rubéole en Belgique, Plan d'action 2021-2025 »). Pour la **Belgique**, un taux de vaccination de 96% pour la 1ère dose et de 83% pour la 2ème dose a été calculé pour 2021 (la Flandre a obtenu de meilleurs résultats qu'à Bruxelles et en Wallonie avec 89% pour la 2ème dose, contre 75%).

**Les raisons invoquées pour expliquer l'augmentation actuelle des cas de rougeole dans le monde** sont la faible circulation pendant la pandémie de COVID et la baisse de la couverture vaccinale dans le monde pendant la pandémie. Mais ce ne sont certainement pas les seules raisons. La baisse des taux de vaccination était déjà visible dans certains pays avant la pandémie et se poursuit également après la pandémie. Les raisons sont diverses et complexes (facteurs socio-économiques et culturels, tendance à la réticence croissante à l'égard des vaccins, mais aussi le manque d'accès à la vaccination en raison de conflits et de guerres).

### Communiqués par les communautés en Belgique

- Le **département « Zorg » de la Flandre** a récemment communiqué aux médecins un changement temporaire de la politique de vaccination contre la rougeole en Flandre, avec une priorité claire pour certains groupes cibles (lettre aux médecins, juillet 2024 ! mise à jour 5/9/2024: un nouveau courrier a été envoyé en septembre 2024, mettant à jour les mesures). La raison en est l'attention accrue mise sur la vaccination contre la rougeole, la demande accrue de vaccins et un éventuel problème d'approvisionnement. Avec ces mesures temporaires, le département « Zorg » espère utiliser les vaccins actuellement disponibles de la manière la plus efficace possible. Les changements importants sont :
  - **de limiter les vaccinations de rattrapage à une dose chez les jeunes (< 18 ans)** qui n'ont pas eu la vaccination de base ! **MISE À JOUR 05/09/2024: cette mesure temporaire disparaît. Deux doses sont à nouveau recommandées pour la vaccination de rattrapage des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans;**
  - **de suspendre temporairement les vaccinations de rattrapage chez les adultes (sauf dans le cas du personnel de santé non protégé) ;**
  - chez **les personnels de santé nés après 1970** dont on **ne sait pas** s'ils ont eu la rougeole ou s'ils ont reçu au moins 1 dose, déterminer la sérologie (IgG) avant de les vacciner. S'il est décidé de vacciner, il est demandé de n'administrer qu'une seule dose.

Pour des informations sur la rougeole destinées au grand public, voir

<https://allesovervaccineren.be/mazelen>

et <https://www.allesovervaccineren.be/de-laatste-updates-over-mazelen>.

Pour du matériel de campagne, voir

<https://allesovervaccineren.be/campagnes-en-materialen/campagnematerialen-mazelen>

- La **Fédération Wallonie-Bruxelles** appelle à suivre correctement les recommandations actuelles en matière de vaccination, mais aucune mesure n'est prise pour l'instant (situation au 22/07/2024). Voir la lettre aux vaccinateurs du 11/04/2024. Pour des informations sur la rougeole destinées au grand public, voir <https://www.vaccination-info.be/maladie/rougeole/>

## Recommandations actuelles concernant la vaccination contre la rougeole

### Les recommandations pour la vaccination de base des enfants sont les suivantes :

- 1ère dose à l'âge de 12 mois.
- 2ème dose à l'âge de 9 à 10 ans (4ème année, Flandre) ou de 7 à 9 ans (2ème année, Fédération Wallonie-Bruxelles).

Voir aussi Répertoire > tableau 12a.

### Vaccination de rattrapage chez les jeunes de moins de 18 ans qui n'ont pas eu la vaccination de base:

Il est conseillé d'administrer 2 doses à un intervalle d'au moins 4 semaines [Avis CSS 9111 – Vaccination de rattrapage], **mais temporairement, en Flandre, il est conseillé d'administrer une seule dose. ! MISE À JOUR 05/09/2024: cette mesure temporaire disparaît. Deux doses sont à nouveau recommandées pour la vaccination de rattrapage des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.**

### Adultes qui n'ont pas été (complètement) vaccinés et qui n'ont pas eu la rougeole :

Chez les adultes nés après 1970 qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été (complètement) vaccinés contre la rougeole, la vaccination contre la rougeole est recommandée [2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle ; Avis CSS 9111 - Vaccination de rattrapage]. **Temporairement, il est recommandé en Flandre de ne pas proposer de vaccination de rattrapage aux adultes (sauf avec certains prestataires de soins de santé, voir ci-dessus).**

### Prophylaxie post-exposition :

Chez les personnes qui n'ont pas été (complètement) vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle. Pour les recommandations en Wallonie et à Bruxelles, voir la fiche MATRA; pour les recommandations en Flandre, voir Richtlijn Infectieziektenbestrijding Vlaanderen – mazelen.

**Dans le cadre d'un voyage :** les recommandations décrites sur Wanda.be > Rougeole : pays avec une épidémie s'appliquent (indiquant certaines restrictions pour la Flandre suite aux mesures prises par le département "Zorg" de la Flandre).

### Note

- **M.M.R. VaxPro®** est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: (voir Répertoire > Tableau 12a.) et dans certains groupes cibles d'adultes (voir Répertoire > Tableau 12b).

### Noms de spécialités :

- Vaccin rougeole-rubéole-oreillons: M.M.R. VaxPro®, Priorix® (voir Répertoire)
- Vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicella: Proquad® (voir Répertoire)

### Sources spécifiques

1 European Centre for disease Prevention and Control (ecdc). Measles and rubella monthly bulletin. May 2024.

### Sources générales

- Bedford H and Elliman D. Measles rates are rising again. Decline in vaccine uptake must be reversed, urgently. Editorials. BMJ 2024;384:q259 (<https://www.bmj.com/content/384/bmj.q259>)
- Healy A. Measles: increasing vaccine uptake is vital in preventing outbreaks. Reversing declining MMR vaccination rates and building vaccine confidence in

local communities is critical to avert future measles outbreaks, says Amanda Healy. Opinion. *BMJ* 2024;384:q402

(<https://www.bmj.com/content/384/bmj.q402>)

- Concerning global rise in measles cases. Editorial. *eClinicalMedicine* 2024;68: 102502 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102502>)
- "Measles in these days can cause a lot of anxiety". Editorial. *Lancet Microbe* 2024; 5:e2031 ([https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00045-4))
- WHO. Fact sheets. Measles (12/07/2024)
- ECDC. Threat Assessment Brief. Measles on the rise in the EU/EEA: considerations for public health response. 16 February 2024
- ECDC. <https://measles-rubella-monthly.ecdc.europa.eu/archive/>

## Nouveautés médicaments juillet 2024

### Nouveautés en médecine spécialisée

- épcoritamab (Tepkinly®▼) : lymphome diffus à grandes cellules B
- foslévodopa + foscarbidopa (Produodopa®) : maladie de Parkinson
- tabéclecleucel (Ebvallo®) : maladie lymphoproliférative post-transplantation positive au virus d'Epstein-Barr

### Nouvelles indications

- ivacaftor (Kalydeco®) : mucoviscidose chez les patients âgés d'1 mois et plus et pesant au moins 3kg

### Arrêts de commercialisation

- amsacrine (Amsidine®)
- carbocistéine (Muco Rhinathiol®)
- dextran + hypromellose (Tears naturelle®)
- elbasvir + grazoprévir (Zepatier®)
- névirapine (Viramune®)
- nortriptyline (Nortrilen®) – amitriptyline (Redomex®)
- tropisetron (Novaban®)

▼: 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/1,73m<sup>2</sup>).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 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 28 juin 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'août.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 19 juillet 2024.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### épcoritamab (Tepkinly®▼)

**L'épcoritamab (Tepkinly®▼**, chapitre 13.3.3., voie sous-cutanée, médicament orphelin) est un anticorps humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), dirigé contre les antigènes CD3 et CD20.<sup>1</sup>

Il a pour indication le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un **lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire** après au moins deux lignes de traitement systémique (synthèse du RCP)<sup>1</sup>

Il expose à un risque de **syndrome du relargage des cytokines (SRC)** dont les symptômes sont fièvre, hypoxie et/ou hypotension.<sup>1,2</sup> Son administration doit se faire sous la supervision d'un professionnel de la santé.

**Posologie** : selon schéma recommandé (voir RCP).

**Coût** : solution à diluer injectable 4 mg (502 €) et solution injectable 48 mg (6021 €).

Remboursé en (voir conditions de remboursement et formulaire).

#### foslévodopa + foscarbidopa (Produodopa®)

**L'association de foslévodopa + foscarbidopa (Produodopa®**, chapitre 10.6.1., perfusion sous-cutanée continue) a pour

indication le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé et répondant à la lévodopa, avec des fluctuations motrices sévères et une hyperkinésie ou dyskinésie, lorsque les associations disponibles de médicaments antiparkinsoniens n'ont pas fourni de résultats satisfaisants (RCP).

Ce médicament est une alternative au Duodopa® (administration par sonde duodénale). Ces deux spécialités sont réservées à un groupe très limité de patients ayant une maladie de Parkinson très sévère. Leur remboursement 'a priori' est soumis à une documentation rigoureuse.

Etant donné son mode d'administration, Produodopa® est destiné à des patients capables de **comprendre et d'utiliser le système d'administration eux-mêmes (ou avec l'aide d'un aidant)**.<sup>1</sup>

Un guide est disponible pour le patient (voir matériel Risk Minimization Activities (RMA)).

**Posologie** : voir "Instauration de traitement" dans le RCP.

**Coût** : 732€, remboursé en à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2024 (voir conditions de remboursement et formulaire).

### tabécleleucel (Ebvallo®▼)

Le **tabécleleucel (Ebvallo®▼**, chapitre 13.3.3., médicament orphelin, voie intraveineuse) a pour indication le traitement de patients adultes et pédiatriques ( $\geq 2$  ans) atteints d'une maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive au virus d'Epstein-Barr récidivante ou réfractaire qui ont reçu au moins un traitement antérieur (synthèse du RCP).

**Posologie** : Dose à déterminer par le médecin

**Coût** : 79500€, remboursé en (voir conditions de remboursement et formulaire).

## Nouvelles indications

### ivacaftor (Kalydeco®)

La spécialité contenant de l'ivacaftor (Kalydeco®) est utilisée dans le traitement de la mucoviscidose (voir 20.3. Maladies métaboliques congénitales et maladies rares). Son indication a désormais été étendue aux patients âgés d'1 mois et plus et pesant au moins 3kg. L'European Medicines Agency (EMA) a approuvé 2 nouvelles formes pédiatriques d'ivacaftor en sachets, mais, elles ne sont pas encore disponibles (situation au 28 juin 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.

### amsacrine (Amsidine®)

La spécialité à base d'amsacrine (Amsidine®) a été retirée du marché. Elle était indiquée, selon le RCP, dans les leucémies aiguës non lymphoblastiques qui n'ont pas répondu favorablement aux traitements conventionnels.

### carbocistéine (Muco Rhinathiol®)

Le sirop sans sucre de carbocistéine, Muco Rhinathiol®, pour enfants n'est plus disponible.

L'utilité des mucolytiques et des expectorants en cas de toux n'est pas établie, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte.

D'autres spécialités pour enfants à base de carbocistéine sont toujours disponibles, mais elles contiennent du sucre (Muco Rhinathiol® ou Siroxyl®). Le sirop d'acétylcystéine pour enfants (Lysomucil®), est une alternative sans sucre (voir 4.2.2.1. Dérivés de la cystéine).

### **dextran + hypromellose (Tears Naturale®)**

L'association de dextran + hypromellose (Tears Naturale®) n'est plus disponible. Elle était indiquée selon le RCP dans le syndrome des yeux secs, dans l'insuffisance lacrymale ainsi que pour le traitement de l'instabilité du film lacrymal.

L'hypromellose est une préparation peu visqueuse. Ce type de préparation est recommandé par le *National Institute for Care Excellence* (NICE) dans les cas légers à modérés de sécheresse oculaire (voir Folia de mai 2020).

D'autres spécialités sont disponibles, voir 16.6. Larmes artificielles. Il existe également d'autres gouttes disponibles en vente libre en pharmacie ayant le statut de dispositifs médicaux.

### **elbasvir + grazoprévir (Zepatier®)**

L'association d'elbasvir et de grazoprévir (Zepatier®) a été retirée du marché.

Elle avait pour indication le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus pesant au moins 30 kg (synthèse du RCP).

D'autres médicaments sont disponibles, voir 11.4.5. Médicaments de l'hépatite C chronique.

### **névirapine oral 200mg (Viramune®)**

La spécialité à base de névirapine à libération normale (Viramune®) a été retirée du marché.

Il s'agit d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse indiqué dans le traitement du VIH.

Des spécialités à libération prolongée ainsi qu'un sirop à base de névirapine existent encore.

Des alternatives sont également disponibles, voir 11.4.3.1.3. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

### **nortriptyline (Nortrilen®) – amitriptyline (Redomex®)**

La firme Lundbeck avait annoncé le 11 juin 2024 le retrait de la spécialité de nortriptyline (Nortrilen®) et de la spécialité d'amitriptyline (Redomex®). Récemment elle a annoncé la production sur une courte période de nouveaux lots. Nous avons écrit un article plus détaillé (situation au 2/07/24).

### **tropisetron (Novaban®)**

Le tropisetron (Novaban®) n'est plus disponible. Il avait pour indication la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires (forme intraveineuse) ainsi que la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anti-cancéreuse (forme orale) selon le RCP.

Des alternatives existent, voir 3.4.2. Antagonistes 5HT<sub>3</sub>.

## **Sources**

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

## **Sources spécifiques**

### **épcoritamab**

1. Résumé des caractéristiques du produit. Tepkinly®. Consulté le 21 juin 2024.

2. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepkintly>.

### **foslévodopa + foscarnidopa**

1. Résumé des caractéristiques du produit. Produodopa®. Consulté le 26 juin 2024.

## Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: ([redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be))

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.