

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2024

### FOCUS

#### Sinusite aiguë de l'adulte : les antibiotiques protègent-ils contre les complications graves ?

Une étude de cohorte rétrospective menée en Norvège chez des adultes n'a pas mis en évidence d'effet protecteur des antibiotiques sur l'incidence des hospitalisations et des complications graves en cas de sinusite aiguë.

#### Sinusite aiguë de l'enfant : amoxicilline + acide clavulanique ou amoxicilline ?

Aucune différence significative n'a été constatée en termes d'échec thérapeutique entre l'amoxicilline + acide clavulanique et l'amoxicilline dans le traitement de la sinusite aiguë. Bien que les deux traitements aient une efficacité similaire, l'amoxicilline + acide clavulanique a été associé à un risque légèrement plus élevé d'effets indésirables tels que des infections gastro-intestinales et des mycoses.

#### Les tests rapides de détection virale réduisent-ils le recours aux antibiotiques ?

**Le rôle des tests rapides en ambulatoire** : une synthèse méthodique ne constate aucune diminution des prescriptions d'antibiotiques.

#### Antibiothérapies dans l'otite moyenne aiguë chez l'enfant : mise à jour d'une Cochrane Review

À court terme, l'antibiothérapie semble avoir un effet modeste sur la douleur en cas d'**otite moyenne aiguë chez l'enfant**, comme le montre la mise à jour d'une *Cochrane Review*. L'impact clinique de cet effet est peu pertinent et la plupart des enfants guérissent sans antibiothérapie dans les 3 à 7 jours. Le bénéfice de l'antibiothérapie est légèrement plus grand dans certains sous-groupes, mais elle expose à un plus grand risque d'effets indésirables tels que diarrhée et éruptions cutanées.

#### Doit-on vacciner les femmes enceintes contre la COVID cet automne ?

Le Conseil Supérieur de la Santé ne recommande plus la vaccination systématique contre la COVID-19 chez toutes les femmes enceintes. La vaccination est cependant fortement et prioritairement recommandée chez les femmes enceintes présentant des comorbidités ou celles susceptibles de présenter une grossesse à haut risque. Chez les autres femmes enceintes, la vaccination est encouragée sur une base individuelle, en pesant les bénéfices et les risques et en concertation entre le médecin (traitant) et la femme enceinte. Voici quelques éléments qui peuvent orienter la prise de décision.

#### Les anticholinergiques font-ils perdre la mémoire ?

Il existe des données suggérant que l'utilisation prolongée de médicaments anticholinergiques est associée à une perte de cognition. Quelle est la solidité de ces données ? Et réduire ou arrêter leur utilisation peut-il améliorer ou préserver la cognition ? Trois revues Cochrane ont examiné ces questions.

#### Le tirzépatide : ce qu'on sait et ce qu'on ne sait pas (encore)

Le tirzépatide (Mounjaro®) est efficace pour le contrôle glycémique dans le diabète de type 2, et pour le contrôle du poids chez les personnes avec ou sans diabète. Il expose à des effets indésirables rares mais sérieux et des interactions médicamenteuses. Nous faisons le point.

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

**Nouveautés en première ligne**

- tirzépatide (Mounjaro®▼)
- vaccin rage (Verorab®)

**Nouveautés en médecine spécialisée**

- iptacopan (Fabhalta®▼)
- lévodopa + carbidopa oral (Doporio®)
- linzagolix (Yselty®▼)
- maralixibat (Livmarli®▼)
- zilucoplan (Zilbrysq®▼)

**Retours sur le marché**

- amitriptyline (Redomex® 10 et 25 mg) et
- nortriptyline (Nortrilen® 25mg)

**Nouvelles indications**

- mirabégron (Betmiga®)
- nirsévimab (Beyfortus®▼)
- vaccin virus respiratoire syncytial (Arexvy®▼)

**Remboursements**

- ustékinumab (Stelara)

**Prescriptions**

- pseudoéphédrine et acide fusidique

**Arrêts de commercialisation**

- acide folinique oral (Rescuvinol®)
- Cynara scolymus (Cynarol®)
- ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®)
- ulipristal (Esmya®)

**Indisponibilités critiques en ambulatoire**

- cinacalcet (Mimpara®)

**PHARMACOVIGILANCE****Syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal de la prégabaline**

Y compris aux doses les plus faibles dans les indications recommandées, des syndromes de sevrage peuvent survenir lors d'un arrêt brusque de la prégabaline. Ceci est confirmé par une notification récente au centre de pharmacovigilance. Pensez à informer votre patient de ce risque.

**Inhibiteurs du TNF : risque d'épisodes maniaques ?**

Les inhibiteurs du TNF semblent, dans de rares cas, pouvoir déclencher un épisode maniaque chez des patients sans antécédents psychiatriques.

**Ciclosporine : risque accru de fibroadénomes**

Les fibroadénomes du sein peuvent être un effet secondaire de la ciclosporine.

## Sinusite aiguë de l'adulte : les antibiotiques protègent-ils contre les complications graves ?

Une étude de cohorte rétrospective menée en Norvège chez des adultes n'a pas mis en évidence d'effet protecteur des antibiotiques sur l'incidence des hospitalisations et des complications graves en cas de sinusite aiguë.

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

L'objectif de cette étude de cohorte est d'étudier le nombre d'hospitalisations qui ont lieu après un diagnostic de sinusite aiguë en pratique de première ligne, et de voir si ce nombre est influencé par la prise d'antibiotiques<sup>1</sup>.

La plupart des épisodes de sinusite sont d'origine virale, seuls 0,5 à 2% sont d'origine bactérienne. Quelle que soit l'étiologie, de plus en plus de données montrent que le recours aux antibiotiques dans le traitement de la sinusite non compliquée n'apporte qu'un bénéfice clinique limité. Tous les guidelines, y compris le guide BAPCOC, recommandent d'éviter les antibiotiques dans les sinusites non compliquées en raison du rapport bénéfice/risque défavorable<sup>2</sup>.

En outre, certaines études suggèrent que l'utilisation d'antibiotiques ne protège pas contre les complications graves en raison de la phase prodromique très courte entre l'apparition des symptômes et la survenue des complications.

### Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective dont les données proviennent de trois bases de données nationales en Norvège issues des soins de première ligne. L'étude inclut des adultes âgés de 18 ans et plus, ayant reçu le diagnostic de sinusite aiguë entre le 1er juillet 2012 et le 30 juin 2019. L'analyse a tenu compte des facteurs de risque tels que sinusite chronique, traumatismes crâniens, malformations congénitales, maladies respiratoires, affections malignes et immunosuppression. Le critère d'évaluation primaire était une hospitalisation dans les 30 jours suivant la consultation du médecin généraliste. Le critère d'évaluation secondaire était la survenue de complications graves telles qu'une infection intracrânienne, une infection orbitaire, une ostéomyélite ou une septicémie.

### Résultats en bref

- Ont été inclus dans l'étude 415 781 patients, avec un total de 711 069 épisodes de sinusite aiguë. Parmi ces épisodes, 54,8% ont été traités par antibiotiques. On a observé une diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques, passant de 63,3% à 46,5% au cours de la période étudiée. Cette diminution des prescriptions d'antibiotiques n'a pas entraîné une augmentation des complications graves ou des hospitalisations.
- Dans les 30 jours suivant la consultation, il y a eu au total 708 hospitalisations, soit 10 hospitalisations pour 10 000 épisodes, et 3,2 complications graves pour 10 000 épisodes. Le nombre d'hospitalisations (critère d'évaluation primaire) et de complications graves (critère d'évaluation secondaire) ne variait pas au cours de la période étudiée.

### Conclusion

- Cette étude a constaté un nombre stable d'hospitalisations et de complications graves au cours de la période étudiée, malgré une diminution du nombre d'antibiotiques prescrits.
- La prise d'antibiotiques a été associée à un risque légèrement accru d'hospitalisation dans cette étude, mais ce phénomène peut probablement s'expliquer par le fait que les antibiotiques étaient plus souvent pris par des patients fortement malades.
- Ces résultats viennent renforcer la recommandation de la BAPCOC (11.5.2.3.2. Rhinosinusite aiguë) de ne pas prescrire d'antibiotiques en cas de sinusite non compliquée.

### Sources

1 Skow M, Fossum GH, Høye S, Straand J, Brænd AM, Emilsson L. Hospitalizations and severe complications following acute sinusitis in general practice: a registry-based cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(9):2217-2227. doi:10.1093/jac/dkad227

2 BMJ Best Practice > Acute Sinusitis > Management. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/14/management-approach> (dernière consultation le 09/10/2024)

## Sinusite aiguë de l'enfant : amoxicilline + acide clavulanique ou amoxicilline ?

Aucune différence significative n'a été constatée en termes d'échec thérapeutique entre l'amoxicilline + acide clavulanique et l'amoxicilline dans le traitement de la sinusite aiguë. Bien que les deux traitements aient une efficacité similaire, l'amoxicilline + acide clavulanique a été associé à un risque légèrement plus élevé d'effets indésirables tels que des infections gastro-intestinales et des mycoses.

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

Faut-il choisir l'amoxicilline ou l'amoxicilline + acide clavulanique en première ligne dans les sinusites aiguës nécessitant un traitement antibiotique ? Les guidelines américains ne sont pas univoques à ce sujet. Le guide BAPCOC recommande l'amoxicilline pour le traitement en première ligne des sinusites aiguës (voir le Répertoire 11.5.2.3. Rhinosinusite aiguë) qui nécessitent un traitement antibiotique, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

L'étude dont il est question ici avait pour but de comparer le profil d'efficacité et de sécurité de ces deux antibiotiques<sup>1</sup>.

### Conception de l'étude

Cette étude de cohorte américaine a examiné des enfants et des adolescents âgés de 17 ans maximum ayant reçu un premier diagnostic de sinusite aiguë et traités par amoxicilline ou amoxicilline + acide clavulanique entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2021. Le critère d'évaluation primaire était l'échec thérapeutique, défini par la prescription d'un nouvel antibiotique, une visite aux urgences ou une nouvelle consultation pour sinusite ou complications.

### Résultats en bref

- 320 141 patients avaient reçu des antibiotiques, dont plus de 90% pendant 10 jours ou plus.
- Le traitement avait échoué chez 1,7% des utilisateurs d'amoxicilline + acide clavulanique contre 1,8% des utilisateurs d'amoxicilline (pas de différence statistique). L'échec thérapeutique était défini par la prescription d'un nouvel antibiotique, une visite aux urgences ou une nouvelle consultation pour sinusite ou complications.
- Les visites aux urgences après le début de l'antibiothérapie étaient plus fréquentes chez les utilisateurs d'amoxicilline + acide clavulanique (9,6%) que chez les utilisateurs d'amoxicilline (5,9%).
- L'amoxicilline + acide clavulanique entraînait plus fréquemment des effets indésirables (2,3%) que l'amoxicilline (2,0%), et exposait à un risque plus élevé d'infections gastro-intestinales et de mycoses.

### Conclusion

Il n'y a pas de différence significative en termes d'échec thérapeutique entre l'amoxicilline + acide clavulanique et l'amoxicilline. L'amoxicilline + acide clavulanique expose à un risque légèrement plus élevé d'effets indésirables. Ces résultats viennent renforcer la recommandation du guide BAPCOC (11.5.2.3.2. Rhinosinusite aiguë) de privilégier l'amoxicilline pour le traitement en première ligne des cas de sinusite aiguë nécessitant une antibiothérapie.

### Noms des spécialités concernées

- Amoxicilline + acide clavulanique : Amoclave, Amoxicillin/Clavulanic Acid, Amoxiclav, Augmentin® (voir Répertoire)
- Amoxicilline : Amoxicillin(e), Clamoxy® (voir Répertoire)

### Sources

1 Savage TJ, Kronman MP, Sreedhara SK, Lee SB, Oduol T, Huybrechts KF. Treatment Failure and Adverse Events After Amoxicillin-Clavulanate vs Amoxicillin for Pediatric Acute Sinusitis [published correction appears in JAMA. 2024 Sep 10;332(10):845. doi: 10.1001/jama.2024.15865]. JAMA. 2023;330(11):1064-1073. doi:10.1001/jama.2023.15503

## Les tests rapides de détection virale réduisent-ils le recours aux antibiotiques ?

**Le rôle des tests rapides en ambulatoire :** une synthèse méthodique ne constate aucune diminution des prescriptions d'antibiotiques.

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

Il n'est pas facile de déterminer l'étiologie bactérienne ou virale d'une infection aiguë à partir de l'examen clinique. Les tests rapides peuvent théoriquement aider à déterminer cette étiologie en milieu ambulatoire. Certains guidelines suggèrent que les tests rapides permettent de réduire le recours aux antibiotiques. On connaît mal l'impact des tests viraux rapides sur l'évolution du patient. Des méta-analyses antérieures ont montré une réduction des prescriptions d'antibiotiques suite aux tests viraux, mais ces résultats provenaient d'études observationnelles et non d'études contrôlées randomisées (RCT)<sup>1</sup>.

### Conception de l'étude

Cette synthèse méthodique et méta-analyse ont uniquement inclus des RCT (11 études), toutes réalisées avant la période COVID. L'intervention consistait à effectuer un test rapide de détection virale en cas de suspicion d'une infection aiguë des voies respiratoires (le « groupe test »). Dans 4 des 12 études, le test détectait uniquement le virus de la grippe. Dans les autres études, les tests détectaient plusieurs virus respiratoires. Dans le « groupe témoin », aucun test rapide n'a été effectué. Le critère d'évaluation primaire était l'association entre la réalisation d'un test de détection virale et la prescription d'antibiotiques lors d'une consultation aux urgences.

### Résultats en bref

- Il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne le recours aux antibiotiques entre le groupe test et le groupe témoin (RR 0,99 ; IC à 95% de 0,93 à 1,05).
- Les patients dont le test était positif recevaient moins souvent des antibiotiques que ceux dont le test était négatif (RR 0,53 ; IC à 95% de 0,37 à 0,77).
- Plus d'antiviraux ont été prescrits après l'utilisation de tests viraux (RR 1,33 ; IC à 95% de 1,02 à 1,75).

### Limites de l'étude

Les études incluait principalement des enfants, seuls 16% de la population étudiée étaient des adultes. En outre, toutes les études ont été menées avant la pandémie de COVID-19, de sorte que les tests pour le SARS-CoV-2 n'ont pas été inclus dans l'évaluation.

### Commentaires du CBIP

La pratique en routine de tests viraux rapides en cas de suspicion d'une infection aiguë des voies respiratoires, n'a qu'un bénéfice limité, les tests viraux n'ayant pas d'impact significatif sur la consommation totale d'antibiotiques. Il ne semble donc pas utile de réaliser systématiquement des tests de détection virale.

### Sources

1 Schober T, Wong K, DeLisle G, et al. Clinical Outcomes of Rapid Respiratory Virus Testing in Emergency Departments: A Systematic Review and Meta-Analysis [published correction appears in JAMA Intern Med. 2024 Jun 1;184(6):707. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.1450]. JAMA Intern Med. 2024;184(5):528-536. doi:10.1001/jamainternmed.2024.0037

## Antibiothérapies dans l'otite moyenne aiguë chez l'enfant : mise à jour d'une Cochrane Review

À court terme, l'antibiothérapie semble avoir un effet modeste sur la douleur en cas d'otite moyenne aiguë chez l'enfant, comme le montre la mise à jour d'une *Cochrane Review*. L'impact clinique de cet effet est peu pertinent et la plupart des enfants guérissent sans antibiothérapie dans les 3 à 7 jours. Le bénéfice de l'antibiothérapie est légèrement plus grand dans certains sous-groupes, mais elle expose à un plus grand risque d'effets indésirables tels que diarrhée et éruptions cutanées.

### Conception de l'étude

Cette mise à jour de synthèse méthodique et méta-analyse de la *Cochrane Collaboration* incluait des études contrôlées randomisées réalisées dans des pays à revenu élevé. L'objectif était d'évaluer l'effet des antibiotiques dans l'otite moyenne aiguë chez l'enfant<sup>1</sup>.

### Résultats en bref

- L'analyse a montré un bénéfice modeste avec les antibiotiques en termes de soulagement de la douleur à court terme : chez 60% des enfants ayant reçu des antibiotiques, la douleur avait diminué après 2 ou 3 jours, contre 55% dans le groupe témoin. L'impact clinique de cette différence de 5% a été considéré comme peu pertinent.
- La plupart des enfants guérissent sans antibiotiques dans les 3 à 7 jours. Les complications graves telles que la mastoïdite étaient rares.
- Le bénéfice associé aux antibiotiques était légèrement plus grand dans certains sous-groupes, en particulier pour les enfants de moins de 2 ans présentant une otite bilatérale ou une otorrhée.
- Les inconvénients des antibiotiques étaient notamment un risque accru d'effets indésirables tels que diarrhée et éruptions cutanées, ainsi que le risque d'antibiorésistance.

### Limites de l'étude

Les résultats sont difficilement comparables et généralisables en raison de l'hétérogénéité des études : les groupes d'âge, les critères diagnostiques et les antibiotiques utilisés variaient d'une étude à l'autre. En outre, les effets indésirables tels que la diarrhée et les éruptions cutanées n'ont pas toujours été systématiquement rapportés, ce qui influence l'analyse du rapport bénéfice/risque. Enfin, les enfants à risque accru de complications étaient souvent sous-représentés, il est donc difficile d'extrapoler ces résultats à ces groupes.

### Commentaires du CBIP

La méthodologie des études était généralement de bonne qualité, mais les biais et les incertitudes concernant certains groupes à risque limitent les conclusions. Malgré le bénéfice limité associé aux antibiotiques, les auteurs soulignent l'importance d'une utilisation restrictive pour lutter contre l'antibiorésistance. Ces résultats confirment les recommandations du guide BAPCOC, qui ne recommande pas d'antibiotiques en routine pour l'otite moyenne aiguë (voir 11.5.2.2. Otite moyenne aiguë), sauf dans certains cas spécifiques.

### Sources

1 Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 11. Art. No.: CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub5.

## Doit-on vacciner les femmes enceintes contre la COVID cet automne ?

Le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** [Avis 9833 (octobre 2024)<sup>1</sup>] ne recommande plus la vaccination systématique contre la COVID-19 chez toutes les femmes enceintes. La vaccination est cependant fortement et prioritairement recommandée chez les femmes enceintes présentant des comorbidités ou celles susceptibles de présenter une grossesse à haut risque. Chez les autres femmes enceintes, la vaccination est encouragée sur une base individuelle, en pesant les bénéfices et les risques et en concertation entre le médecin (traitant) et la femme enceinte. [NB : dans la

Note 1, nous présentons les recommandations du CSS pour la vaccination contre la COVID-19 pour l'automne-hiver 2024-2025, avec les groupes cibles pour un rappel systématique et les groupes cibles pour un rappel sur base individuelle.

**La décision de vacciner ou non une femme enceinte repose sur un bilan des bénéfices et des risques. Pour les évaluer, voici quelques éléments qui peuvent être pris en compte.**

- La vaccination **protège** la femme enceinte contre une évolution sévère de la COVID-19, par rapport aux femmes enceintes non vaccinées (ce qui vaut aussi en dehors du contexte d'une grossesse). La vaccination maternelle au cours du 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse protège également le nourrisson contre une infection pendant ses premiers mois de vie. Selon le Lareb, le centre de pharmacovigilance des Pays-Bas, le risque de transmission à l'enfant pendant la grossesse est faible et les enfants testés positifs peu après la naissance ne présentaient généralement que des symptômes légers, voire aucun symptôme. Voir les références 1 à 3 pour plus de détails.
- **Le risque de développer une forme sévère de COVID-19** est actuellement **plus faible** que pendant la période pré-omicron, en particulier chez les personnes (y compris les femmes enceintes) qui ne présentent pas de facteurs de risque.<sup>1,2,4,5</sup> Deux raisons peuvent expliquer le faible risque actuel de développer une forme sévère de COVID-19<sup>2</sup>:
  - (1) il existe actuellement un niveau d'immunité élevé au sein de la population, en raison des infections naturelles et de la vaccination.
  - (2) les infections par le variant Omicron ont une évolution moins sévère que les infections par les variants précédents. Le risque d'hospitalisation et d'admission en unité de soins intensifs est donc plus faible aujourd'hui qu'avant la période de circulation des variants Omicron. Aux premiers stades de COVID-19, le risque d'accouchement prématuré était accru, en particulier chez les mères ayant développé une forme grave de COVID-19 ou présentant des pathologies sous-jacentes. Le *Nederlandse Gezondheidsraad* (Pays-Bas) estime que le risque d'accouchement prématuré n'est plus accru en cas d'infection par le variant Omicron.
- L'Organisation mondiale de la santé (*SAGE, Strategic Advisory Group on Immunization*)<sup>4</sup> et les autorités sanitaires britanniques<sup>5</sup> continuent de recommander la vaccination de toutes les femmes enceintes : elles estiment que, bien que le risque de maladie grave pendant la période omicron soit plus faible que pendant la période pré-omicron, les femmes enceintes atteintes de la COVID-19 restent plus à risque de morbidité maternelle grave et/ou d'issue défavorable de la grossesse, telle qu'une naissance prématurée. Aux Pays-Bas, le *Nederlandse Gezondheidsraad*<sup>3</sup> ne recommande plus la vaccination de toutes les femmes enceintes, mais précise que les femmes enceintes présentant des facteurs de risque médicaux (c'est-à-dire des pathologies sous-jacentes) restent éligibles à la vaccination.
- **Les données sur la sécurité de la vaccination pendant la grossesse\*\*** sont très nombreuses et **rassurantes** (Lareb, Le Crat).
  - Il n'y a pas de risque accru de malformations congénitales, de naissance prématurée, de faible poids à la naissance, de mortinaissance ou d'autres effets indésirables chez l'enfant ou sur la grossesse.
  - Aucune donnée ne suggère un risque accru de fausse couche.
  - Chez les femmes enceintes, les effets indésirables après la vaccination sont les mêmes que dans la population générale.
  - On n'a pas observé d'effets négatifs avec les vaccins COVID-19 sur la fertilité de la femme. Chez l'homme, aucune altération des paramètres du sperme n'a été observée.
  - Deux grandes études de cohorte publiées en 2024 (une étude américaine<sup>6</sup> et une étude scandinave<sup>7</sup>) viennent renforcer ces données rassurantes : la vaccination des femmes enceintes n'a pas été associée à une variété de conséquences négatives chez le nouveau-né (notamment saignements, thrombose, inflammation, infections, convulsions, insuffisance cardiaque, problèmes respiratoires, mortalité...) par rapport aux femmes enceintes qui n'avaient pas été vaccinées pendant la grossesse. La vaccination au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas été associée à une augmentation des anomalies structurelles chez le nouveau-né.
  - \*\* La plupart des femmes enceintes ayant participé aux études avaient été vaccinées avec le vaccin ARNm de Pfizer ou de Moderna, le plus souvent au cours du deuxième ou du troisième trimestre.

**Note 1 : les recommandations du CSS sur la vaccination contre la COVID-19 pour l'automne-hiver 2024-2025** <sup>1</sup>

- **Recommandation pour un rappel systématique :**

- **Groupe 1** : personnes présentant un risque accru de COVID-19 grave (hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs, décès) :
- **Groupe 2** : personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors des établissements de soins.
- **Groupe 3** : personnes vivant dans le même foyer (stratégie de vaccination « cocoon ») que les patients sévèrement et très sévèrement immunodéprimés.
- **Recommandation pour un rappel sur base individuelle** : chez les personnes âgées de 18 à 65 ans qui n'appartiennent à aucun des 3 groupes mentionnés ci-dessus, mais qui fument, sont physiquement inactives, consomment de l'alcool de manière excessive ou abusent de substances et chez les femmes enceintes en bonne santé **ne présentant pas** de comorbidités ou de grossesse à haut risque, la vaccination est recommandée sur une base individuelle, après consultation du médecin.
- **Pas de rappel systématique** : chez les enfants, adolescents et personnes de moins de 65 ans en bonne santé (n'appartenant à aucun des groupes mentionnés ci-dessus), la vaccination systématique contre la COVID-19 n'est pas recommandée, dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population contre la COVID-19.

## Note 2 : les vaccins disponibles

Pour l'automne-hiver 2024-2025, un vaccin à ARNm ciblant le sous-variant Omicron JN.1 du virus SARS-CoV-2 est disponible : Comirnaty JN.1® (vaccin JN.1 de Pfizer) (situation au 28/10/2024).

## Sources spécifiques

1 Conseil Supérieur de la Santé. COVID-19 stratégie belge de vaccination : saison 2024-2025 Avis 9833, publié le 23/10/2024

2 Gezondheidsraad (Pays-Bas). Advies COVID-19-vaccinatie in 2024. Publié le 27/3/2024.

3 Lareb. Coronavaccin tijdens de zwangerschap. Dernière mise à jour le 08-12-2023.

4 Organisation mondiale de la santé. COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated English version last updated on 8 October 2024. Voir aussi le document du *Strategic Advisory Group on Immunization (SAGE)*: WHO SAGE Roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines (10/11/2023)

5 UK Health Security Agency. Guidance. COVID-19: the green book, chapter 14a. Last updated 16 september 2024

6 Kharbanda EO, DeSilva MB, Lipkind HS et al. COVID-19 Vaccination in the First Trimester and Major Structural Birth Defects Among Live Births. *JAMA Pediatr.* 2024;178:823-829 (doi:10.1001/jamapediatrics.2024.1917), avec discussion dans le *JAMA* (doi:10.1001/jama.2024.13389)

7 Norman M, Magnus MC, Söderling J, et al. Neonatal outcomes after COVID-19 vaccination in pregnancy. *JAMA.* 2024;331:396-407 (doi:10.1001/jama.2023.26945), avec discussion dans l'ACP Journal Club (doi:10.7326/ANNALS-24-00621-JC)

## Noms des spécialités concernées

- Vaccin COVID-19 : Comirnaty JN.1 (voir Répertoire)

## Les anticholinergiques font-ils perdre la mémoire ?

Il existe des données suggérant que l'utilisation prolongée de médicaments anticholinergiques est associée à une perte de cognition. Quelle est la solidité de ces données ? Et réduire ou arrêter leur utilisation peut-il améliorer ou préserver la cognition ? Trois revues Cochrane ont examiné ces questions.

### Messages clés

- Selon certaines données, un traitement prolongé par des anticholinergiques chez des personnes âgées en bonne santé cognitive fait plus que doubler le risque de déclin cognitif ou de démence ; le degré de certitude des données est faible. Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet d'un traitement prolongé par anticholinergiques chez les personnes âgées dont la cognition est déjà réduite.
- Il n'a pas été prouvé que réduire ou arrêter (*deprescribing*) les anticholinergiques peut améliorer ou préserver la cognition chez les personnes âgées.
- Malgré les nombreuses incertitudes, les sources consultées recommandent de limiter l'usage des anticholinergiques chez les personnes âgées, de communiquer de manière transparente au sujet des avantages et des inconvénients au début du traitement par anticholinergiques et de procéder régulièrement à une revue de la médication, en particulier en cas d'inquiétudes quant aux fonctions cognitives. Le médecin peut essayer d'arrêter un anticholinergique non-nécessaire, de préférence lentement pour éviter les symptômes de sevrage.

### Effets indésirables anticholinergiques et lien entre le système cholinergique et le déclin cognitif

Les médicaments anticholinergiques inhibent l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur, en se liant aux récepteurs cholinergiques, également appelés récepteurs muscariniques. Il peut s'ensuivre des effets souhaitables (voir tableau 1 pour les médicaments utilisés en raison de leur action anticholinergique), mais aussi indésirables, qui se manifestent au niveau de divers systèmes d'organes.

Ces effets dépendent de la dose et sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

**Cet article se penche sur les effets indésirables sur la mémoire et la cognition en cas de traitement de longue durée par anticholinergiques.**

**Un lien entre le système cholinergique et la maladie d'Alzheimer est établi depuis longtemps.**

- Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la quantité d'acétylcholine dans le cerveau est réduite, ce qui est considéré comme une conséquence de la maladie.
- Des inhibiteurs de la cholinestérase sont utilisés chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer : donépézil, galantamine, rivastigmine. Ces médicaments inhibent la dégradation de l'acétylcholine et augmentent ainsi la quantité d'acétylcholine dans le cerveau. L'effet positif sur la cognition est modeste et temporaire. En outre, il n'est pas possible de prédire quels patients répondront au traitement (voir Répertoire, 10.11.1.).

### Pourquoi se concentrer sur les personnes âgées ?

- Les personnes âgées sont **plus sensibles** aux effets anticholinergiques que les plus jeunes.
- Plusieurs médicaments fréquemment utilisés chez les personnes âgées possèdent des propriétés anticholinergiques.
- La polymédication, la multimorbidité et la vulnérabilité (*frailty*) posent principalement un problème chez les personnes âgées.
- L'incidence de base des troubles cognitifs légers et de la démence est également plus élevée chez les personnes âgées.

### Médicaments anticholinergiques puissants

- Le **tableau 1** présente une sélection de (**groupes de**) **médicaments avec une action anticholinergique puissante, qui traversent la barrière hémato-encéphalique et peuvent ainsi exercer des effets anticholinergiques centraux**. Certains médicaments sont spécifiquement utilisés en raison de leurs propriétés anticholinergiques, d'autres ne sont pas utilisés pour ces propriétés, mais possèdent des effets anticholinergiques indésirables.
- **Comment les avons-nous sélectionnés ?** Nous avons sélectionné les médicaments *high potency* dans l'article de Duran et al (2013)<sup>1</sup> et les avons confrontés à Martindale<sup>2</sup>, à l'outil GheOP<sup>3</sup>S (version 2 ; tableau A)<sup>3</sup> et à l'échelle *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB)<sup>4</sup>. L'échelle ACB est une échelle du risque qui liste des anticholinergiques. Un score est attribué à chaque médicament : 1 (anticholinergique faible), 2 (anticholinergique modéré) ou 3 (anticholinergique puissant). Dans la pratique, de

telles échelles du risque sont peu utilisées, mais elles sont appliquées dans les études cliniques sur le risque des anticholinergiques au niveau de la mémoire. Elles permettent de mesurer la « **charge anticholinergique** », c'est-à-dire l'exposition cumulée aux anticholinergiques d'un patient donné.

• **N.B. :**

- La **butylhyoscine (butylscopolamine)** est un anticholinergique qui possède des effets anticholinergiques périphériques, mais très rarement des effets centraux car elle traverse à peine la barrière hémato-encéphalique (RCP, Kompas, Martindale).
- Les **anticholinergiques inhalés** provoquent peu d'effets indésirables systémiques et les effets indésirables centraux typiques des anticholinergiques ne sont pas mentionnés pour ces produits (RCP, Kompas, Martindale).

**Tableau 1 : médicaments à effet anticholinergique puissant susceptibles de provoquer des effets centraux**

Médicaments dont l'effet repose sur leurs propriétés anticholinergiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anticholinergiques dans les troubles de la fonction vésicale : darifénacine, fésotérodine, oxybutinine (surtout <i>per os</i>), solifénacine, toltérodine</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anticholinergiques dans la maladie de Parkinson : bipéridène, procyclidine, trihexyphénidyle</li> </ul>
Médicaments aux propriétés anticholinergiques mais pas utilisés pour ces propriétés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antidépresseurs : antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, imipramine, nortriptyline) et l'ISRS paroxétine</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antipsychotiques : surtout les phénothiazines lévomépromazine et prothipendyl, les antidépresseurs atypiques clozapine, olanzapine, quétiapine</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistaminiques H<sub>1</sub> : chlorphénamine, diphénylramine, diméthylhydrinate, doxylamine, hydroxyzine, méclozine</li> </ul>

## Preuves de l'effet des médicaments anticholinergiques sur la cognition : trois Cochrane Reviews

### 1. Les anticholinergiques affectent-ils la cognition chez les personnes âgées en bonne santé cognitive ?

- **Conclusion de la Cochrane Review (2021)<sup>5</sup>** : chez les personnes âgées en bonne santé cognitive exposées à une charge anticholinergique élevée pendant une longue durée, **le risque de déclin cognitif ou de démence est possiblement deux fois plus élevé** que chez les personnes âgées en bonne santé cognitive non exposées à une charge anticholinergique : OR de 2,63 (IC à 95 % de 1,09 à 6,29).
- **Plus la « charge anticholinergique » était importante, plus le risque était élevé.**
- Le **degré de certitude** est « **faible** », l'existence d'une relation causale n'est donc pas claire. Voir plus loin pour les principales limitations des études.

### 2. Les anticholinergiques affectent-ils la cognition chez les personnes âgées présentant déjà des troubles cognitifs légers ou une démence ?

- **Conclusion de la Cochrane Review (2022)<sup>7</sup>** : pour l'instant, aucune conclusion ne peut être tirée quant à une éventuelle association entre la « charge anticholinergique » et la progression du déclin cognitif chez les personnes âgées dont la cognition est déjà réduite. Quatre études sur dix ont mis en évidence un risque accru de déclin cognitif à long terme chez les personnes exposées à une charge anticholinergique élevée, par rapport aux personnes non exposées ou exposées de manière minimale à une charge anticholinergique. Seule une des cinq études menées chez des personnes atteintes de démence modérée à sévère a observé un lien entre la charge anticholinergique et la diminution de la cognition à long terme. Une hypothèse possible est que, lorsqu'il existe déjà une atteinte significative du système cholinergique, comme chez les personnes présentant une démence avancée, l'effet néfaste des médicaments anticholinergiques sur la cognition n'est pas mesurable. Cette hypothèse exige des études complémentaires.
- Parmi cette population, un lien est toutefois possible entre une « charge anticholinergique » élevée et une mortalité accrue (augmentation possible de 15 %).
- Le **degré de certitude** est « **faible** » ou « **très faible** ». Voir plus loin pour les principales limitations des études.

### 3. La déprescription des anticholinergiques permet-elle de préserver ou d'améliorer la cognition chez les personnes âgées ?

- **Conclusion de la Cochrane Review (2023)<sup>8</sup>** : les preuves ne permettent pas de répondre à la question de savoir si la réduction ou l'arrêt (*deprescribing*) des médicaments anticholinergiques peut améliorer ou stabiliser la cognition chez les personnes âgées.
- Le **degré de certitude** est « **très faible** ». Il n'y avait que 3 études. Le nombre de patients dans chaque étude était faible, la

population des études était hétérogène (avec et sans troubles cognitifs), les résultats des études étaient divergents et dans une étude, tant les sédatifs que les anticholinergiques ont été réduits/arrêtés.

### Quelles sont les principales limitations des études sur la charge anticholinergique et la cognition ?

- Dans la Cochrane Review, un score de « faible » ou « très faible » a été attribué au degré de certitude. Il s'agit d'études observationnelles, dans lesquelles un biais et des facteurs de confusion (*confounding factors*) non contrôlés sont possibles. Le niveau de preuve d'études observationnelles est beaucoup plus faible que celui des RCT. Deux points problématiques importants : la possibilité d'un **biais de publication** et d'un **biais d'indication**.
- On ignore également si des médicaments anticholinergiques spécifiques exposent les patients à un risque plus élevé que d'autres.

### Des symptômes de sevrage sont-ils attendus en cas d'arrêt brutal des anticholinergiques ?

- En cas d'arrêt brutal des anticholinergiques, des symptômes connus sous le terme d'*anticholinergic discontinuation syndrome* (ou *cholinergic rebound*) peuvent se manifester : nausées, vomissements, diarrhée, larmoiement, étourdissements, anxiété, sueurs, besoin urgent d'uriner, insomnie, tachycardie, hypotension orthostatique. Il s'agit d'effets « cholinergiques » typiques.
- Ces symptômes de sevrage peuvent varier en gravité, survenir dans les quelques jours suivant l'arrêt et persister durant six à huit semaines.
- Plusieurs sources recommandent de réduire lentement les anticholinergiques, mais il est impossible de donner des conseils étayés pour les différents anticholinergiques.<sup>9-14</sup> Une référence<sup>10</sup> donne comme conseil général de réduire la dose de 25 à 50 % de toutes les semaines à toutes les quatre semaines. La règle générale est la suivante : plus le traitement dure longtemps, plus la période d'arrêt progressif recommandée est longue. En ce qui concerne les antidépresseurs possédant des propriétés anticholinergiques, nous pouvons renvoyer à l'article sur l'arrêt progressif des antidépresseurs dans les Folia de janvier 2024.

### Que disent les guidelines de la NHG et du NICE sur la démence à propos de l'utilisation des anticholinergiques ?

- **Les auteurs de la recommandation du NICE intitulée *Dementia : assessment, management and support for people living with dementia and their carers* (NG97 ; 20 juin 2018)** recommandent ce qui suit :
  - limiter la charge anticholinergique au minimum et, si possible, rechercher des alternatives dans les cas suivants :
    - quand, selon l'évaluation, une personne présumée atteinte de démence doit être orientée vers un spécialiste en vue du diagnostic ;
    - lors de la revue de la médication chez les personnes atteintes de démence.
- **Les auteurs de la recommandation de la NHG intitulée *Dementie* (M21, avril 2020)** recommandent ce qui suit :
  - s'informer, lors de l'anamnèse, si les symptômes cognitifs ont débuté après l'instauration ou la modification du traitement par médicaments possédant des effets anticholinergiques ;
  - en cas de symptômes de déclin cognitif, essayer d'arrêter les médicaments anticholinergiques ou passer à une alternative.

### Conclusion et avis pour la pratique

L'influence négative généralement acceptée des anticholinergiques sur la mémoire n'est pas très bien documentée et il n'est pas prouvé que l'arrêt progressif (*deprescribing*) soit bénéfique pour la cognition. Une association possible entre la charge anticholinergique élevée de longue durée, d'une part, et la diminution de la cognition et la démence, d'autre part, ne peut cependant être ignorée et les conseils suivants peuvent être donnés, malgré les nombreuses incertitudes.<sup>5-14</sup>

- L'approche *safety-first* (aussi peu de médicaments anticholinergiques que possible) est probablement la meilleure option.
- La prise de décision partagée (*shared decision making*), assortie d'une communication claire et transparente sur les avantages et les inconvénients potentiels au début du traitement par anticholinergiques, est importante.
- Une revue de la médication régulière chez les personnes âgées qui prennent des médicaments anticholinergiques, en particulier en cas d'inquiétude quant aux fonctions cognitives, et une réévaluation régulière de leur rapport bénéfice/risque sont indiquées.
- Le médecin peut essayer d'arrêter un anticholinergique non-nécessaire, de préférence lentement pour éviter les symptômes de sevrage.

### Sources spécifiques

1 Duran CE and Vander Stichele RH, Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1485–96 (DOI 10.1007/s00228-013-1499-3)

- 2 Brayfield A, Cadart C (eds), Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) (geraadpleegd op 15/10/2024)
- 3 GheOP<sup>3</sup>S-tool, versie 2 > Tabel A
- 4 Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf (ACB): <https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf> en <https://www.acbcalc.com/>
- 5 Taylor-Rowan\_M, Edwards\_S, Noel-Storr\_AH, McCleery\_J, Myint\_PK, Soiza\_R, Stewart\_C, Loke\_YK, Quinn\_TJ. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.: CD013540. DOI:10.1002/14651858.CD013540.pub2.
- 6 Henry J Woodford, Jennifer M Stevenson. Editorial. Anticholinergic drugs and dementia: time for transparency in the face of uncertainty. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021;(9):ED000154 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.ED000154/full>)
- 7 Taylor-Rowan\_M, Kraia\_O, Kollipoulou\_C, Noel-Storr\_AH, Alharthi\_AA., Cross\_AJ, Stewart\_C, Myint\_PK, McCleery\_J, Quinn\_TJ. Anticholinergic burden for prediction of cognitive decline or neuropsychiatric symptoms in older adults with mild cognitive impairment or dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 8. Art. No.: CD015196. DOI: 10.1002/14651858.CD015196.pub2.
- 8 Taylor-Rowan M, Alharthi AA, Noel-Storr AH, Myint PK, Stewart C, McCleery J, Quinn TJ. Anticholinergic deprescribing interventions for reducing risk of cognitive decline or dementia in older adults with and without prior cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 12. Art. No.: CD015405. DOI: 10.1002/14651858.CD015405.pub2.
- 9 Bishara D. Managing drugs with anticholinergic activity. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2023;61:135-9
- 10 Anticholinergic burden in older people. <https://bpac.org.nz/2024/anticholinergic.aspx>, march 2024
- 11 NPS Medecinewise. Anticholinergic burden: the unintended consequences for older people. For health professionals (October 2022) + Focus on anticholinergic burden. (October 2021)
- 12 O'Donnell LK, Gnjidic D et al. Anticholinergic burden: considerations for older adults. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2017;47:67-77 (doi: 10.1002/jppr.1303)
- 13 Smith H en Fligelstone H. Reducing patient and planetary harms from high anticholinergic burden medication. *BMJ* 2024;384:e075708 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-075708>)
- 14 Hilmer SN en Gnjidic D. The anticholinergic burden: from research to practice. *Aust Prescr* 2022;45:118-20 (<https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.031>)

## Le tirzépatide : ce qu'on sait et ce qu'on ne sait pas (encore)

### tirzépatide (Mounjaro®▼)

Le tirzépatide (Mounjaro®▼, chapitre 5.1.9, administration sous-cutanée) est le premier médicament « double agoniste » à la fois du GLP-1 et du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulino-tropic polypeptide). Il est commercialisé avec pour indications le diabète de type 2, et le contrôle du poids chez les personnes avec obésité, ou surpoids (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids (synthèse du RCP).

#### Avis du CBIP

Le tirzépatide est efficace pour le contrôle glycémique dans le diabète de type 2, et la perte de poids chez des diabétiques et des non-diabétiques. Il paraît au moins aussi efficace que les analogues du GLP-1. Son impact sur les complications à long terme du diabète, de l'obésité ou de l'excès pondéral n'est pas encore connu, et son profil d'innocuité n'est pas sans risque. Vu ses indications très larges, il pourrait potentiellement être utilisé chez un très grand nombre de personnes. Il sera important de bien évaluer sa balance bénéfico-risque, notamment avec les prochaines publications attendues et le suivi des effets indésirables.

Il n'est remboursé dans aucune indication (situation au 1<sup>er</sup> novembre 2024).

- Le tirzépatide est le premier médicament « double agoniste » à la fois du GLP-1 et du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulino-tropic polypeptide).
- Il augmente la sécrétion d'insuline médiée par l'alimentation et la sensibilité à l'insuline. Il diminue la sécrétion de glucagon, l'appétit et la prise alimentaire et retarde la vidange gastrique.
- Il a pour indications chez les adultes :
  - le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé malgré des mesures hygiéno-diététiques
    - en monothérapie si la metformine est contre-indiquée ou non tolérée
    - en association avec d'autres traitements du diabète
  - le contrôle du poids, en complément des mesures hygiéno-diététiques en cas de
    - obésité (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
    - surpoids (BMI entre 27 et 30 kg/m<sup>2</sup>) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids<sup>1</sup>
- Il s'administre en injections sous-cutanées (cuisse, abdomen ou haut du bras), à la dose initiale de 2,5 mg/semaine, à augmenter par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à une dose de d'entretien entre 5 et 15 mg/semaine.
- A ce jour, seuls les dosages de 2,5 et 5 mg sont commercialisés (situation au 19 novembre 2024). Les dosages de 10 mg, 12,5 mg et 15 mg ont été approuvés mais ne sont pas encore commercialisés en Belgique.

## Efficacité

### Contrôle du diabète de type 2

- L'efficacité du tirzépatide sur le contrôle du diabète de type 2 a été largement discutée dans le Folia de septembre 2023 (programme SURPASS). La conclusion du CBIP dans cet article était que les résultats étaient prometteurs, avec une efficacité du tirzépatide supérieure au placebo ou à l'insuline pour le contrôle glycémique dans le diabète (réduction d'HbA1c de plus de 1,5% et de 1% supplémentaires respectivement). Il manquait cependant des données sur les complications micro et macro-vasculaires du diabète.

Depuis cet article sur les patients avec diabète, deux études ont été publiées.

- L'étude SURPASS 6 a montré une meilleure efficacité du tirzépatide par rapport à l'insuline en traitement *add-on* sur le contrôle glycémique et le poids.
  - Population : 1428 patients avec diabète de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline glargine basale.
  - Intervention en open label: en ajout à l'insuline glargine basale : tirzépatide 5, 10 ou 15 mg 1x/semaine ou de l'insuline lispro prandiale 3x/jour pendant 52 semaines.
  - Résultat sur le critère d'évaluation primaire : les patients sous tirzépatide obtiennent en moyenne une réduction de HbA1c de 1% supplémentaire par rapport à ceux sous insuline lispro (résultats poolés pour les 3 dosages de tirzépatide). Ces résultats ont rencontré le critère de non-infériorité et de supériorité statistiques.
  - Dans cette étude, le tirzépatide à tous les dosages a été plus efficace pour la perte de poids que l'insuline (différence poolée de 12 kg à 52 semaines).<sup>2</sup>
- Une méta-analyse en réseau d'études randomisées contrôlées (Yao 2023) conclut que parmi les analogues du GLP-1 disponibles sur le marché, le tirzépatide est le plus efficace versus placebo pour contrôler l'HbA1c et la glycémie chez des personnes avec

diabète de type 2.

- Parmi les études incluses, environ 2/3 étaient versus placebo, le tiers restant comprenait des comparaisons directes.
- Versus placebo, le tirzépate a permis une réduction d'HbA1c de 2,1%. Le sémaglutide a obtenu une différence de 1,4% versus placebo. Ces différences sont statistiquement significatives et cliniquement pertinentes.
- Les dosages étudiés étaient principalement ceux préconisés dans les RCP.
- Les durées d'études variaient de 10 semaines à 2 ans.<sup>3</sup>

## Contrôle du poids chez des personnes avec ou sans diabète de type 2

- Le tirzépate a été évalué sur la perte de poids chez des patients avec diabète, et chez des patients avec surpoids (BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids ou obésité sans diabète (programme SURMOUNT).
- Dans ce programme, les critères d'évaluation primaires étaient les mêmes pour toutes les études : la perte de poids et le pourcentage de patients perdant au moins 5% de leur poids.
- **Versus placebo.** Le tirzépate entraîne une perte de poids entre 13 et 21% selon les doses évaluées et la présence ou non d'un diabète. La perte de poids est moindre chez les patients avec diabète de type 2.
  - SURMOUNT-1 : a évalué le tirzépate aux doses de 5, 10 et 15 mg une fois par semaine versus placebo pendant 18 mois chez 2539 *patients non diabétiques avec obésité*, ou en surpoids avec au moins un facteur de comorbidité lié au poids.
    - En moyenne, la perte de poids était de -15% à -21% selon la dose de tirzépate versus -3% pour le placebo.
    - A faible dose (5 mg), 85% des patients ont perdu au moins 5% de leur poids. Ils étaient 89% et 91% à atteindre cet objectif sous 10 et 15 mg respectivement, contre 34% sous placebo.<sup>4,5</sup>
    - Le pourcentage de personnes ayant perdu au moins 10% de leur poids (critère d'évaluation secondaire) sous tirzépate 5, 10 et 15 mg était de respectivement 68,5%, 78% et 83,5%, contre 19% sous placebo.<sup>5</sup>
  - SURMOUNT-2 : a évalué uniquement les doses de tirzépate 10 et 15 mg une fois par semaine chez 1514 *patients avec diabète de type 2 et obésité* (ou BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> et HbA1c entre 7 et 10%) pendant 72 semaines.
    - En moyenne la perte de poids est de 13% sous 10mg et 15% sous 15 mg.
    - Entre 79% et 83% des participants ont atteint l'objectif de perte de 5% au moins sous tirzépate 10 et 15 mg respectivement (contre 35% sous placebo).
    - Le pourcentage de personnes ayant perdu au moins 10% de leur poids (critère d'évaluation secondaire) sous tirzépate 10 et 15 mg était de respectivement 60,5% et 65% contre 10% sous placebo.<sup>6</sup>
  - SURMOUNT-3 : a évalué le tirzépate chez 600 *patients non diabétiques avec obésité* (ou BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> et co-morbidités) précédé d'une phase de *run-in* de 12 semaines (programme intensif de modification du style de vie : alimentation et exercice physique).
    - Ils ont reçu ensuite pendant 72 semaines du tirzépate une fois par semaine, soit à la dose maximale tolérée, soit 10 mg ou 15 mg, ou un placebo.
    - Les patients qui ont reçu le tirzépate ont perdu 21% de leur poids (données poolées pour tous les groupes tirzépate) alors que les patients sous placebo ont pris 3% de leur poids.
    - Environ 94% des patients qui ont reçu le tirzépate ont perdu au moins 5% de leur poids (versus 11% sous placebo).
    - Le pourcentage de personnes ayant perdu au moins 10% de leur poids (critère d'évaluation secondaire) sous tirzépate était de 77% contre 9% sous placebo.<sup>7</sup>
- **Évaluation de la persistance de l'effet sur le poids.** Dans les études, l'effet du tirzépate se maintient pendant toute la durée de son utilisation, avec une phase de perte de poids jusqu'à 72 semaines, suivie d'une phase de plateau. A l'arrêt du traitement, le poids remonte, comme pour tous les traitements médicamenteux pour la perte de poids.
  - SURMOUNT-4 chez 670 patients non diabétiques
    - Après une phase initiale de 36 semaines sous tirzépate 1x/semaine à la dose maximale tolérée (10 ou 15 mg) les patients ont été randomisés soit pour poursuivre le traitement, soit pour recevoir un placebo.
    - Après 52 semaines, les patients sous tirzépate avaient continué à perdre du poids (- 5,5% supplémentaires) alors que les patients sous placebo ont repris du poids (+5% par rapport à la semaine 36).
    - Le poids s'est ensuite stabilisé sous tirzépate, tandis que les patients sous placebo ont continué à reprendre du poids.
    - La perte de poids totale (36 + 52sem) sous tirzépate (10 ou 15 mg) est de -25 % versus -10% sous placebo.<sup>8</sup>
  - SURMOUNT-1 prolongation
    - Parmi les patients inclus dans SURMOUNT-1, les 1032 personnes avec prédiabète ont d'emblée été randomisées pour recevoir une fois par semaine du tirzépate 5, 10 ou 15mg ou un placebo pendant 176 semaines, suivies par 17 semaines sans traitement.
    - Les résultats pour les critères primaires ont déjà été rapportés plus haut. Les critères mentionnés ici sont des critères secondaires.
    - A 176 semaines, la perte de poids variait entre -12,3% et - 20% selon la dose de tirzépate versus -1,3% pour le placebo.

- A l'arrêt du traitement, le poids réaugmente pour arriver à un total de perte de poids de -12,3% à -18% à 193 semaines.
- Les personnes sous tirzépate ont eu moins de risque de développer un diabète de type 2 que les personnes sous placebo (1,3% versus 13,3%).
- Après les 17 semaines sans traitement, le risque de développer un diabète réaugmente dans le groupe auparavant sous tirzépate (2,4% versus 13,7% pour le placebo).<sup>9</sup>
- **Versus sémaglutide.** Des données majoritairement observationnelles montrent une meilleure efficacité du tirzépate versus sémaglutide sur le poids.
  - Une RCT versus sémaglutide est en cours (SURMOUNT 5).
  - La méta-analyse en réseau d'études randomisées détaillée plus haut (Yao 2023) réalisée chez des personnes avec diabète de type 2 utilisatrices d'analogues du GLP-1 classe le tirzépate comme le plus efficace pour la perte de poids (parmi les molécules commercialisées à ce jour).<sup>3</sup>
  - Une étude de cohorte rétrospective (plus à risque de biais qu'une RCT) a été réalisée sur 18 386 patients avec obésité ou surpoids, dont la moitié avec un diabète de type 2, nouveaux utilisateurs de tirzépate ou sémaglutide.
    - La perte de poids à 3, 6 et 12 mois a été plus importante sous tirzépate versus sémaglutide (respectivement -2,4%, -4,3% et -7% en faveur du tirzépate).
    - Par rapport au sémaglutide, plus de patients sous tirzépate ont pu obtenir une perte de poids d'au moins 5, 10 et 15% (HR de 1,76, 2,54 et 3,24, respectivement).<sup>10,11</sup>

### Prévention des complications du diabète de type 2

- Les données sont actuellement encore insuffisantes pour évaluer correctement l'effet du tirzépate sur des critères cliniques tels que les événements cardiovasculaires ou rénaux.
- Une étude est en cours pour évaluer l'efficacité du tirzépate versus dulaglutide sur des critères cardiovasculaires (SURPASS-CVOT). Pour rappel, le dulaglutide fait partie des analogues du GLP-1 qui ont montré un bénéfice cardiovasculaire.<sup>12</sup>
- Des analyses pré-spécifiées des études réalisées chez les patients diabétiques (programme SURPASS) montrent une réduction non statistiquement significative des événements cardiovasculaires versus placebo ou comparateur actif à 12 mois.<sup>12</sup>
- Une analyse post-hoc de SURPASS 4 montre un bénéfice rénal par rapport à l'insuline glargine. Ce bénéfice est défini comme un critère composite de : délai avant la première survenue d'un déclin de la fonction rénale (eGFR) d'au moins 40%, insuffisance rénale terminale, décès d'origine rénale ou survenue d'une macroalbuminurie.<sup>12</sup>
- Une étude observationnelle rétrospective menée chez des patients diabétiques semble montrer une meilleure efficacité du tirzépate par rapport aux analogues du GLP-1 sur des critères cardiovasculaires et rénaux (dont mortalité toutes causes, événements cardiovasculaires majeurs, insuffisance rénale aiguë et événements rénaux majeurs). Les personnes avec maladie rénale chronique sévère ou événements cardiovasculaires récents étaient exclues.<sup>13</sup>
- Une revue systématique avec méta-analyse en réseau comparant les nouveaux traitements du diabète de type 2 à un traitement usuel ne montre pas d'effet bénéfique du tirzépate sur la mortalité totale (ni des gliptines ou de l'insuline). Cette étude montre par contre un bénéfice des analogues du GLP-1 et des gliflozines.<sup>14</sup>

### Prévention des complications du surpoids et de l'obésité

- Il manque de données sur l'éventuel impact du tirzépate sur des critères cardiovasculaires. En particulier, des études versus analogues du GLP-1 sont nécessaires.
- Une étude versus placebo (SURMOUNT-MMO) est en cours chez des patients avec obésité (ou en excès pondéral et comorbidité(s) liée(s) au poids) sur les critères événements cardiovasculaires majeurs et insuffisance cardiaque.<sup>4,15</sup>
- Une étude randomisée versus placebo (SUMMIT) vient d'être publiée chez 731 patients avec obésité et insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. Cette étude montre une réduction des « décès d'origine cardiovasculaire et aggravation de l'insuffisance cardiaque » (critère d'évaluation primaire composite) à 52 semaines pour les patients sous tirzépate 15 mg par rapport au placebo. Ces résultats sont encourageants mais demandent confirmation.<sup>16</sup>
- Une étude a évalué l'effet du tirzépate sur les apnées du sommeil (index d'apnées ou hypopnées) chez des patients avec obésité (SURMOUNT-OSA). On constate après 52 semaines une réduction moyenne de l'ordre de 20 à 24 événements par heure versus placebo chez des patients qui au début de l'étude présentaient environ 50 événements par heure (syndrome des apnées du sommeil modéré à sévère).<sup>17</sup>

### Innocuité

- Effets indésirables
  - Très fréquents ( $\geq 10\%$ ): troubles gastro-intestinaux (35-60%), hypoglycémie en cas d'association à d'autres hypoglycémifiants

- (y compris des hypoglycémies sévères en cas d'association à des sulfamidés hypoglycémisants ou de l'insuline).
- Fréquents (1-10%) : réactions d'hypersensibilité, diminution d'appétit, vertiges, hypotension, perte de cheveux, fatigue, réaction au site d'injection, élévation de la fréquence cardiaque, des enzymes pancréatiques et de la calcitonine.
  - Des cas de pancréatite, cholélithiase, insuffisances rénales aiguës, gastroparésie, rétinopathie diabétique, angioedème et réactions anaphylactiques ont été décrits.<sup>1,4,10,18</sup>
  - Aux Etats-Unis, le RCP (approuvé par la FDA) met en garde contre un risque de cancers de la thyroïde, et contre-indique le tirzépate (comme les analogues du GLP-1) en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer de la thyroïde.<sup>19</sup> Cet avertissement n'apparaît pas dans le RCP européen (approuvé par l'EMA).<sup>1</sup>
- Grossesse et allaitement
    - L'usage est déconseillé en raison d'un manque de données chez les femmes enceintes. Le tirzépate doit être arrêté au moins un mois avant un projet de grossesse.
    - Des études chez des animaux ont montré un ralentissement de la croissance fœtale et des anomalies structurelles.
  - Interactions
    - Le tirzépate retarde la vidange gastrique et peut diminuer l'ampleur et la vitesse d'absorption des autres médicaments à administration orale, surtout au début du traitement ou lors d'augmentation de dose.
      - La prudence est conseillée en cas de co-administration orale de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.
      - Il peut retarder l'effet de médicaments par voie orale pour lesquels un effet rapide est attendu (p. ex. antidouleurs).
      - Le RCP des Etats-Unis (approuvé par la FDA) recommande la prudence en cas d'utilisation de contraceptifs oraux et conseille l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire en début de traitement ou en cas d'augmentation de dose.<sup>4,15,18,19</sup> Le RCP européen (approuvé par l'EMA) ne fait pas cette recommandation.<sup>1</sup>
    - Le risque d'hypoglycémie est plus important en cas d'utilisation concomitante de sulfamidés hypoglycémisants ou d'insuline.
  - Précautions particulières
    - Les patients doivent être informés du risque et des symptômes de
      - Pancréatite
      - Hypoglycémie
      - Déshydratation en cas de vomissements ou diarrhées dues au tirzépate.
    - La prudence est conseillée en cas de maladie gastro-intestinale sévère, rétinopathie diabétique (manque de données), sédation profonde ou anesthésie générale (risque d'inhalation du contenu gastrique).<sup>1</sup>

## Commentaire du CBIP

- Le tirzépate est efficace pour le contrôle glycémique dans le diabète et le contrôle du poids chez des diabétiques en surpoids ou avec obésité. Les données disponibles actuellement évoquent une efficacité supérieure du tirzépate sur ces paramètres tant par rapport au placebo qu'à l'insuline. La pertinence clinique de la supériorité du tirzépate par rapport au sémaglutide n'est pas claire et les données comparatives aux autres analogues du GLP1 sont encore insuffisantes.
- Il est également efficace pour la perte de poids chez des personnes non diabétiques avec obésité ou surpoids avec des facteurs de comorbidité liés au poids. Cet effet disparaît rapidement à l'arrêt du traitement, avec une reprise de poids.
- L'effet sur le poids est plus important chez les patients non-diabétiques.
- Les données actuelles ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure aux analogues du GLP-1. Une étude randomisée est en cours.
- A l'heure actuelle, les données disponibles ne permettent pas de conclure à une efficacité sur la prévention des complications du diabète de type 2, du surpoids ou de l'obésité. Des études sont en cours, notamment versus analogues du GLP-1.
- Le profil d'innocuité semble être similaire à celui des analogues du GLP-1, avec principalement des troubles gastro-intestinaux, mais certains effets indésirables graves sont mentionnés, ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses. Le profil d'innocuité à plus long terme n'est pas connu.
- Les indications du tirzépate, en particulier le surpoids et l'obésité, le destinent à une grande partie de la population. Il sera très important de suivre son profil d'innocuité, de bien évaluer la balance bénéfice-risque individuelle et d'informer correctement les patients sur les précautions et les effets indésirables.
- Le tirzépate est coûteux (plus de 200€ pour un mois de traitement aux dosages de 2,5 ou 5mg par semaine, seuls disponibles au 1<sup>er</sup> novembre 2024) et n'est remboursé dans aucune indication au 1<sup>er</sup> novembre 2024.

## Sources

1 Mounjaro®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 JAMA. doi:10.1001/jama.2023.20294

- 3 BMJ2024;384:e076410
- 4 Med Lett Drugs Ther. 2022 Jul 11;64(1654):105-7
- 5 N Engl J Med 2022;387:205-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- 6 Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Garvey, W Timothy Abalos, Franklin H. et al. The Lancet, Volume 402, Issue 10402, 613 – 626
- 7 <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657016?tab=history&a=28#study-results-card>
- 8 JAMA. doi:10.1001/jama.2023.24945 <https://www.jwatch.org/na46695/2018/05/22/needed-inhaled-steroids-plus-long-acting-bronchodilators>
- 9 DOI: 10.1056/NEJMoa2410819
- 10 Med Lett Drugs Ther. 2023 Dec 25;65(1692):205-7 doi:10.58347/tml.2023.1692c
- 11 JAMA Internal Medicine (2024) 184: 1056-1064
- 12 Aust Prescr 2023;46:96–7 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.028>
- 13 Comparing Cardiovascular and Kidney Outcomes with Tirzepatide vs. GLP-1 Agonists. NEJM J Watch. August 15, 2024. édito sur Chuang MH et al. Clinical outcomes of tirzepatide or GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes. JAMA Netw Open 2024
- 14 Ann Intern Med. doi:10.7326/M23-1490
- 15 Tirzépátide et obésité : mi-2024, pas de progrès démontré par rapport au sémaglutide. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 488
- 16 N Engl J Med. 2024 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
- 17 DOI: 10.1056/NEJMoa2404881
- 18 Tirzépátide (Mounjaro®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 485-489
- 19 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf)

## Nouveautés médicaments novembre 2024

### Nouveautés en première ligne

- tirzépatide (Mounjaro®▼) : diabète de type 2, surpoids, obésité
- vaccin rage (Verorab®)

### Nouveautés en médecine spécialisée

- iptacopan (Fabhalta®▼) : hémoglobinurie paroxystique nocturne
- lévodopa + carbidopa oral (Doporio®) : maladie de Parkinson
- linzagolix (Yselty®) : fibromes utérins
- maralixibat (Livmarli®▼) : prurit cholestatique (maladie d'Alagille) et cholestase intra-hépatique progressive familiale
- zilucoplan (Zilbrysq®▼) : myasthénie auto-immune généralisée

### Retours sur le marché

- amitriptyline (Redomex® 10 en 25 mg) et
- nortriptyline (Nortrilen® 25mg)

### Nouvelles indications

- mirabégron (Betmiga® ) : hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants
- nirsévimab (Beyfortus®▼) : prévention du VRS jusqu'à l'âge de 24 mois
- vaccin virus respiratoire syncytial (Arexvy®▼) : à partir de l'âge de 50 ans

### Remboursements

- ustékinumab (Stelara®)

### Prescriptions

- pseudoéphédrine et acide fusidique

### Arrêts de commercialisation

- acide folinique oral (RescuvoLin®)
- *Cynara scolymus* (Cynarol®)
- ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®)
- ulipristal (Esmya®)

### Indisponibilités critiques en ambulatoire

- cinacalcet (Mimpara®)

▼: 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 31 octobre 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de décembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 novembre 2024.

### Nouveautés en première ligne

#### tirzépatide (Mounjaro®▼)

Le **tirzépatide** (Mounjaro®▼, **administration sous-cutanée**) est le premier médicament « double agoniste » à la fois du GLP1 et du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulino-tropic polypeptide). Il a pour **indications** chez les adultes (synthèse du RCP):

- le **diabète de type 2** insuffisamment contrôlé malgré des mesures hygiéno-diététiques

- en monothérapie si la metformine est contre-indiquée ou non tolérée
- en association avec d'autres traitements du diabète
- le **contrôle du poids**, en complément des mesures hygiéno-diététiques en cas de
  - obésité (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)
  - surpoids (BMI entre 27 et 30 kg/m<sup>2</sup>) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids<sup>1</sup>

Le profil d'innocuité semble similaire à celui des agonistes du GLP1, avec principalement **troubles gastro-intestinaux**, ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses.<sup>1-5</sup>

Nous publierons dans le Folia de novembre 2024 un article au sujet du profil d'innocuité, des études dans la perte de poids chez les personnes avec excès pondéral ou obésité sans diabète, et au sujet des dernières études dans le diabète.

L'effet du tirzépate sur le contrôle du diabète de type 2 a déjà fait l'objet d'un article dans le Folia de septembre 2023.

**Posologie:** injection sous-cutanée (cuisse, abdomen ou haut du bras)

- dose initiale de 2,5 mg/semaine
- augmenter par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à une dose de d'entretien entre 5 et 15 mg/semaine

**Coût :** 232,80€ pour 4 doses de 2,5 ou 5 mg, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2024.

### vaccin rage (Verorab®)

Un nouveau **vaccin contre la rage** est commercialisé (Verorab®, chapitre 12.1.1.8, administration intramusculaire ou intradermique).

La souche inactivée incluse est différente de celle du Rabipur®, mais selon les recommandations de l'OMS, les deux vaccins sont équivalents et peuvent être utilisés en **prophylaxie pré ou post-exposition** dans les groupes à risque (métiers à risque, voyageurs, morsures suspectes).<sup>1,2</sup>

En Belgique, c'est **l'Institut de Médecine Tropicale** qui est le centre d'expertise pour toute question concernant la rage (voir *Wanda for doctors-Rabies*).

### Posologie

- Schéma pré-exposition : 2 doses IM à minimum 7 jours d'intervalle voir <https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/rabies>
- Schéma post-exposition : voir <https://artsen.wanda.be/storage/travelhealth/pep-rabies-2024.pdf>

**Coût :** 64,88€ pour une injection, remboursée en b au 1<sup>er</sup> novembre 2024.

## Nouveautés en médecine spécialisée

### iptacopan (Fabhalta®▼)

L'**iptacopan** (Fabhalta®▼, chapitre 12.3.2.6.3 médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur du facteur B du complément.

Il a pour indication le traitement de **l'hémoglobinurie paroxystique nocturne avec anémie hémolytique** chez les adultes (synthèse du RCP).

Il s'agit du **premier traitement par voie orale** pour cette indication.

Il a montré une meilleure efficacité à 6 mois que le ravulizumab ou l'éculizumab pour augmenter les niveaux d'hémoglobine sans recours à une transfusion chez des patients réfractaires à l'un de ces traitements (82% versus 2%).

Les effets indésirables principaux sont des céphalées, diarrhées et infections des voies respiratoires supérieures (avec un risque d'infections à méningocoque, pneumocoque et *Haemophilus influenzae* de type B).<sup>1,2</sup>

**Coût** : 26 712€ pour 1 mois de traitement, remboursé en au 1<sup>er</sup> novembre 2024.

### lévodopa + carbidopa oral (Doporio®)

L'association de lévodopa + carbidopa (Doporio® 100/25mg et 50/12,5 mg, chapitre 10.6.1, administration orale) est commercialisée par voie orale pour le traitement de la maladie de Parkinson (synthèse du RCP). Elle était déjà commercialisée sous forme de gel à administrer par sonde duodénale (Duodopa® ).

Il ne s'agit pas d'une réelle nouveauté puisque cette association existait auparavant sous le nom Sinemet® mais n'était plus commercialisée en Belgique.

Le profil de sécurité est celui de la lévodopa.<sup>1</sup>

Les associations lévodopa + inhibiteur de la dopadécarboxylase par voie orale telles que celle-ci peuvent être un 1<sup>er</sup> choix de traitement au début de la maladie de Parkinson.<sup>2-5</sup>

Le coût est similaire à celui du Prolopa®.

**Posologie** : 1 comprimé de 100/25mg 3 x/j à augmenter progressivement jusqu'à maximum 2 comprimés 4x/j.

**Coût** : 17,03 et 20,20€ suivant le dosage, pour 100 comprimés, remboursé en b au 1<sup>er</sup> novembre 2024.

### linzagolix (Yselty®▼ )

Le linzagolix (Yselty®▼ , chapitre 6.9.2., administration orale) est un antagoniste de la gonadoréline qui a pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer (RCP).

Le linzagolix a été efficace dans deux études versus placebo pour diminuer les saignements menstruels chez des femmes ayant auparavant des saignements importants. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements médicamenteux des fibromes utérins.

Ses effets indésirables sont principalement ceux de la déprivation hormonale, avec notamment un risque de diminution de la densité minérale osseuse.

Il existe aux dosages de 100 et 200 mg. A la dose de 100mg, il peut être utilisé sans traitement hormonal d'appoint, ce qui peut être utile chez pour les femmes chez qui un traitement hormonal d'appoint est contre-indiqué ou non souhaité.<sup>1,2</sup>

**Posologie** : commencer le traitement au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine du cycle, à prendre en continu

- Traitement chronique : 100 mg (si nécessaire 200 mg) 1x/j en association avec un traitement hormonal d'appoint (estradiol 1 mg et 0,5 mg de noréthistérone).

- Traitement chronique : 100 mg 1x/j en monothérapie chez les femmes chez qui un traitement hormonal d'appoint n'est pas recommandé ou non souhaité.

- Traitement de 6 mois maximum en vue de réduire le volume des fibromes : 200 mg 1x/j en monothérapie . Cette indication n'est pas mentionnée formellement dans la rubrique « Indications » du RCP.

**Coût** : 300,18€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2024.

### maralixibat (Livmarli®▼ )

Le maralixibat (Livmarli®▼ , chapitre 20.3, médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) a pour indications le traitement (synthèse du RCP) :

- du prurit cholestatique dans le syndrome d'Alagille
- de la cholestase intrahépatique progressive familiale

Il s'agit du second inhibiteur réversible du transporteur iléal des acides biliaires, le premier étant l'odévixibat (Bylvay®▼). Il est commercialisé sous forme de sirop (l'odévixibat est sous forme de gélules).

Il expose principalement à des troubles gastro-intestinaux.<sup>1,2</sup>

**Coût** : 26 500€ pour un flacon de 30 ml, remboursé en au 1<sup>er</sup> novembre 2024 (voir formulaire et conditions).

## zilucoplan (Zilbrysq®▼ )

Le zilucoplan (Zilbrysq®▼, chapitre 12.3.2.6.1, délivrance hospitalière, administration sous-cutanée) est un inhibiteur de C5 du système du complément. Il a pour indication le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée de l'adulte avec anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, en association au traitement standard (synthèse du RCP).

Il s'agit du 1<sup>er</sup> inhibiteur du complément qui peut être utilisé en auto-administration sous-cutanée. Les autres inhibiteurs de C5 du complément éculizumab (Soliris® ) et ravulizumab (Ultomiris® ) sont administrés par voie intraveineuse.

L'efficacité du zilucoplan a été évaluée versus placebo, avec des résultats atteignant tout juste la différence minimale cliniquement pertinente. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements.<sup>2-4</sup>

Dans la myasthénie, le traitement standard inclut la pyridostigmine et les corticostéroïdes (l'azathioprine et le mycophénolate sont aussi utilisés « *off label* »). Pour le traitement de la myasthénie, voir aussi 10.10. Médicaments de la myasthénie.

Il expose fréquemment à des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures.

En raison d'un risque d'infection à méningocoque, du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût** : de 3544 à 6667€ selon le dosage pour une semaine de traitement, remboursé en au 1<sup>er</sup> novembre 2024 (voir conditions et formulaire).

## Retours sur le marché

**amitriptyline (Redomex® 10 et 25 mg) et**

**nortriptyline (Nortrilen® 25mg)**

**L'amitriptyline 10 et 25 mg (Redomex®) et la nortriptyline 25 mg (Nortrilen®) sont de nouveau disponibles** sans restriction aux mêmes dosages qu'auparavant. La firme avait annoncé un retrait du marché cet été, ce qui était problématique pour ces médicaments essentiels pour certains patients (voir Folia juillet 2024).

## Nouvelles indications

**mirabégron (Betmiga® )**

Le **mirabégron (Betmiga® )**, chapitre 7.1.1, administration orale) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de **l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants** de 3 à 18 ans (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indication l'hyperactivité vésicale chez l'adulte.

Cette extension d'indication est basée sur une étude montrant une efficacité du mirabégron pour augmenter la capacité vésicale à 24 semaines par rapport à l'inclusion chez des enfants de 3 à 18 ans. Il n'a pas été évalué versus comparateur actif ni placebo. Son profil d'innocuité semble similaire à celui des adultes, avec des infections urinaires et des troubles gastro-intestinaux.<sup>1,2</sup> Les comprimés de 25 mg peuvent être administrés à partir de 35 kg. Pour les enfants de moins de 35 kg, des granulés pour suspension buvable devraient être utilisés mais cette forme n'est pas commercialisée en Belgique (situation au 1<sup>er</sup> novembre 2024).

**Posologie** : à partir de 35 kg : 1 comprimé 1x/j, à augmenter si nécessaire jusqu'à 50 mg 1x/j

**Coût** : 130€ pour 2 mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2024

**nirsévimab (Beyfortus®▼)**

Le **nirsévimab (Beyfortus®▼)**, chapitre 11.4.2) a reçu une **extension d'indication** pour la prévention des infections à VRS chez les **enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui restent vulnérables lors de leur seconde saison de circulation du VRS** (synthèse du RCP). Il était auparavant indiqué jusqu'à l'âge de 12 mois.

Cette extension d'indication est basée sur la réponse immunitaire de deux études, l'une versus placebo pour évaluer la sécurité du nirsévimab chez des enfants à haut risque d'infection à VRS, l'autre en *open label* non contrôlée évaluant la tolérance et la sécurité

du nirsévimab chez des enfants immunodéprimés de moins de 24 mois. Dans ces études, l'efficacité était un critère d'évaluation secondaire.<sup>1,2</sup>

Le **Conseil Supérieur de la Santé** s'était déjà prononcé **en faveur de l'utilisation du nirsévimab jusqu'à 24 mois chez les enfants à risque** (pour plus de détails, voir Folia août 2024).

Le nirsévimab est remboursé pour les enfants jusque l'âge de 1 an uniquement (situation au 1<sup>er</sup> novembre 2024).

**Posologie** : dose unique de 200 mg en 2 injections IM avant le début de la 2<sup>ème</sup> saison de VRS

**Coût** : 1554,88€ pour 200 mg, non remboursé dans cette indication au 1<sup>er</sup> novembre 2024

### vaccin virus respiratoire syncytial (Arexvy®▼)

Le **vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)** (Arexvy®▼, chapitre 12.1.1.18) a reçu une **extension d'indication** pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS chez les **adultes de 50 à 59 ans à risque accru d'infection à VRS** (synthèse du RCP). Arexvy® était déjà autorisé pour les personnes à partir de l'âge de 60 ans.

Cette extension d'indication est basée sur les résultats d'une étude de non-infériorité et de sécurité en simple aveugle versus placebo comparant la réponse immunitaire sous Arexvy® entre des personnes de plus de 60 ans et des personnes entre 50 et 59 ans en bonne santé ou avec des pathologies à risque d'infection sévère à VRS (maladie pulmonaire, rénale ou hépatique chronique, maladie cardiovasculaire, diabète de type 1 ou 2). La réponse immunitaire chez les personnes entre 50 et 59 ans n'était pas inférieure à celle des personnes à partir de 60 ans.<sup>1,2</sup>

Le Conseil Supérieur de la Santé n'a pas encore rendu d'avis au sujet de la vaccination chez les personnes entre 50 et 59 ans à risque d'infection sévère à VRS (situation au 4 novembre 2024).

**Posologie** : une dose IM

**Coût** : 206,30€, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2024

## Remboursements

### ustékinumab (Stelara)

L'ustékinumab (Stelara®, chapitre 12.3.2.2.5, administration intraveineuse ou sous-cutanée) est maintenant remboursé en pour le traitement chez l'adulte de la maladie de Crohn modérée à sévère et de la colite ulcéreuse sévère (voir conditions et formulaires).

## Prescriptions

### pseudoéphédrine et acide fusidique

Les **médicaments à base de (pseudo-)éphédrine et d'acide fusidique sont soumis à prescription** depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2024 en raison d'un risque d'effets indésirables graves et de mésusage pour la (pseudo-)éphédrine, et d'une augmentation de la résistance bactérienne pour l'acide fusidique. Pour plus de détails et la liste des spécialités concernées, voir Folia octobre 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.

### acide folinique oral (Rescuvinol®)

L'acide folinique oral (Rescuvinol®, chapitre 14.2.2.7) n'est plus commercialisé. Son isomère actif par voie orale reste disponible (Elvorine®, acide lévofolinique 7,5 mg, ce qui correspond à 15 mg d'acide folinique). Il est utilisé pour contrecarrer les effets indésirables du méthotrexate ou comme traitement adjuvant dans certains cancers.

### Cynara scolymus (Cynarol®)

Le *Cynara scolymus* (Cynarol®, chapitre 3.3.2) n'est plus commercialisé. Il était utilisé comme cholagogue et cholérétique sur base de l'usage traditionnel.

### ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®)

L'association ramipril + amlodipine (Ramipril/Amlodipine AB®) n'est plus commercialisée. D'autres associations IECA + antagoniste du calcium pour le traitement de l'hypertension artérielle sont disponibles (voir 1.1.4. Associations).

### ulipristal (Esmya®)

L'ulipristal avec pour indication le traitement des fibromes utérins (Esmya®) n'est plus commercialisé. Sa balance bénéfico-risque dans cette indication était négative en raison d'un risque de toxicité hépatique grave, et son usage avait été restreint. L'ulipristal ayant pour indication la contraception d'urgence (EllaOne®) est toujours disponible (voir Contraception d'urgence).

## Indisponibilités critiques en ambulatoire

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
  - Réserver le médicament à l'indication autorisée
  - 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:

### cinacalcet (Mimpara®)

(voir PharmaStatut, cliquer sur le symbole « i » pour des Informations complémentaires)

## 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

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 31 octobre 2024

## Sources spécifiques

### tirzépatide

1. Mounjaro®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Med Lett Drugs Ther. 2022 Jul 11;64(1654):105-7
3. Tirzépatide et obésité : mi-2024, pas de progrès démontré par rapport au sémaglutide. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 488
4. Tirzépatide (Mounjaro®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 485-489
5. Med Lett Drugs Ther. 2023 Mar 20;65(1672):41-5 doi:10.58347/tml.2023.1692c

## vaccin rage

1. Verorab®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://artsen.wanda.be/storage/travelhealth/pep-rabies-2024.pdf>

## mirabégron

1. Betmiga®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betmiga>

## nirsévimab

1. Beyfortus®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

## vaccin virus respiratoire syncytial

1. Arexvy®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/arexvy-h-c-006054-ii-0008-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/arexvy-h-c-006054-ii-0008-epar-assessment-report_en.pdf)

## iptacopan

1. Fabhalta®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabhalta>

## lévodopa + carbidopa oral

1. Doporio®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2. BMJ Best Practice>Parkinson's disease>Management>Approach. Consulté le 30 octobre 2024. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach>
3. DynaMed>Parkinson's disease>Management>Medications. Consulté le 30 octobre 2024.<https://www.dynamed.com/>
4. JAMA. 2020;323(6):548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360
5. [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/levodopa\\_carbidopa](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/levodopa_carbidopa)

## linzagolix

1. Yselty®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Lancet 2022; 400: 896–907

## maralixibat

1. Livmarli®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Maralixibat (Livmarli®) et syndrome d'Alagille. Beaucoup trop d'inconnues Rev Prescrire 2024 ; 44 (485) : 175-178

## zilucoplan

1. Zilbrysq®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zilbrysq>
3. [https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.96.15\\_supplement.1817](https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.96.15_supplement.1817)
4. Med Lett Drugs Ther. 2024 Apr 15;66(1700):60-2 doi:10.58347/tml.2024.1700c

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal de la prégabaline

Le Centre belge de pharmacovigilance a été récemment informé d'un cas de **syndrome de sevrage** avec la **prégabaline**. Il s'agit d'une patiente de 72 ans qui a été traitée avec la prégabaline (150 mg p.j.) depuis 1,5 ans pour névralgie postherpétique. Suite à l'arrêt brusque de la prégabaline, la patiente a présenté des symptômes de sevrage: agitation, vertiges, syndrome grippal, cauchemars et anxiété. La reprise du traitement a permis la disparition des symptômes. Il n'y avait chez cette patiente aucun signe de mésusage.

Avec la **prégabaline**, comme avec la **gabapentine**, le risque de **mésusage** est bien connu (voir Folia février 2020, Folia décembre 2021 et Folia juillet 2023). Dans le contexte d'un mésusage, le risque de syndrome de sevrage est bien décrit et connu des médecins, mais, dans le cadre d'un usage thérapeutique, ce risque est beaucoup moins connu des prescripteurs. Le médecin qui a notifié ce cas ignorait l'existence d'un risque en dehors du contexte de mésusage.

Le risque de symptômes de sevrage est mentionné dans le **RCP** des médicaments contenant de la prégabaline et de ceux contenant de la gabapentine. Les symptômes suivants ont été rapportés après arrêt d'un traitement **à court ou à long terme** : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, idées suicidaires, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements. Le RCP mentionne aussi que l'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la prégabaline ou de la gabapentine peut indiquer une **dépendance** au médicament.

### Commentaire du CBIP

- La gabapentine et la prégabaline sont **autorisées** pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont de plus en plus souvent utilisés **off-label** dans les douleurs chroniques non neuropathiques (notamment lombalgies, sciatique, syndrome du canal carpien et prophylaxie de la migraine), bien que l'efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée [voir Folia de février 2018].
- **En pratique**, il est recommandé :
  - d'être particulièrement attentif avant d'initier un traitement par la prégabaline ou la gabapentine en raison du risque de dépendance.
  - **d'informer le patient de ne pas arrêter brusquement la prégabaline ou la gabapentine**. Les RCP recommandent d'arrêter un traitement avec la prégabaline et la gabapentine **progressivement**, sur une période de minimum une semaine, et ceci quelle que soit l'indication.
  - d'évaluer régulièrement la nécessité de continuer le traitement avec la prégabaline ou la gabapentine.

### Noms de spécialités :

- Prégabaline : Lyrica®, Pregabalin(e) (voir Répertoire)
- Gabapentine : Gabapentin(e), Neurontin (voir Répertoire)

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Inhibiteurs du TNF : risque d'épisodes maniaques ?

Les inhibiteurs du TNF sont principalement utilisés pour traiter les maladies auto-immunes inflammatoires chroniques. Outre les effets secondaires connus, tels que l'immunosuppression et les problèmes cardiovasculaires, gastro-intestinaux et neurologiques, des effets secondaires psychologiques ont également été signalés.

Un article récent de *La Revue Prescrire* traite du risque d'épisodes maniaques provoqués par les inhibiteurs du TNF<sup>1</sup>. Il s'appuie principalement sur une étude de cohorte rétrospective française incluant des patients hospitalisés **sans antécédents psychiatriques** et traités par infliximab par voie intraveineuse.<sup>2</sup> Les patients traités par infliximab, après prise en compte des variables confondantes, présentaient un risque d'hospitalisation pour problèmes psychiatriques quatre fois plus élevé que les patients **atteints des mêmes maladies** et non traités par ce médicament (HR 4,50 (IC 95% 3,95 à 5,13)).

Le risque d'**épisode maniaque** a été multiplié par trois environ (HR 2,96 (IC 95% 1,52-5,74)). Dans le groupe traité par infliximab, environ 5 patients sur 1 000 ont été concernés ; chez la moitié d'entre eux, l'hospitalisation a eu lieu dans les 5 jours suivant la première administration intraveineuse.

L'article cite d'autres sources qui font également état d'épisodes maniaques pour **d'autres inhibiteurs du TNF**. À l'exception de l'étaanercept, les RCP des inhibiteurs du TNF mentionnent des effets secondaires psychologiques tels que la dépression, mais la manie n'est pas spécifiquement mentionnée. Bien que les épisodes de manie semblent rares, les conséquences peuvent être graves et il convient d'être attentif aux changements de comportement au cours d'un traitement par un inhibiteur du TNF. Avant un traitement par inhibiteurs du TNF, il est conseillé de vérifier les antécédents psychiatriques.

### Sources

1 *Anti-TNF alpha : épisodes maniaques ? La revue Prescrire* 2024 ;44 :513 (n°489, juillet 2024)

2 Thillard EM, Gautier S, Babykina E, et al. Psychiatric Adverse Events Associated With Infliximab: A Cohort Study From the French Nationwide Discharge Abstract Database. *Front Pharmacol.* 2020;11:513.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Ciclosporine : risque accru de fibroadénomes

Un article récent de *La Revue Prescrire* traite de 3 cas de fibroadénomes du sein chez des femmes préménopausées prenant de la ciclosporine (Neoral®). Les fibroadénomes sont des tumeurs bénignes fréquentes, principalement chez les femmes de moins de 35 ans. Des études antérieures menées chez des femmes ayant subi une transplantation rénale ont déjà montré une association entre la ciclosporine et les fibroadénomes. Le mécanisme exact n'est pas encore entièrement compris, mais le développement des fibroadénomes est probablement attribué à des changements hormonaux ou à des effets sur les fibroblastes.

Il est important d'informer les patients traités par ciclosporine de cet effet secondaire possible et de leur conseiller de consulter un médecin en cas d'apparition d'une masse dans les seins. Actuellement, les fibroadénomes ne sont pas répertoriés comme un effet secondaire dans le RCP belge de la ciclosporine.

### Sources

Ciclosporine: fibroadénomes du sein. *La Revue Prescrire* 2024 ;44 :666 (n°491, septembre 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)

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

#### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.