**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2023**

## FOCUS

### Traitement de substitution chez les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes

Une étude observationnelle chez les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes a montré qu'un traitement de substitution par buprénorphine était associé à un meilleur pronostic néonatal par rapport à un traitement de substitution par méthadone.

### Vaccination contre la dengue pour les voyageurs : l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (mis à jour le 08/08/2024)

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre la dengue pour les voyageurs qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque ou qui la traversent fréquemment, mais uniquement s'ils ont déjà eu la dengue par le passé. Nous abordons brièvement l'efficacité, l'innocuité et les incertitudes liées à la vaccination.

### Immunosuppresseurs après une transplantation d'organe : traitement de fond et risque de cancer

Le traitement de fond après une transplantation d'organe est complexe. Les schémas de traitement à base d'inhibiteurs de mTOR donnent un risque de cancer moins élevé, mais par contre une mortalité plus élevée.

### Impact environnemental des dispositifs pour inhalation utilisés dans l'asthme et la BPCO

Les dispositifs pour inhalation utilisés dans l'asthme et la BPCO ont un impact climatique qu'il est possible de limiter. La priorité est de donner au patient le traitement qui lui convient, et, dans la mesure du possible, choisir le dispositif le moins polluant.

## LU POUR VOUS

### Prophylaxie de la migraine : érénumab vs topiramate

Selon une étude promue par le fabricant de l'érénumab, cet anticorps monoclonal est mieux toléré (critère d'évaluation primaire) que le topiramate et il est plus efficace (critère d'évaluation secondaire) pour la prévention des crises de migraine. Nous émettons cependant certaines réserves.

## ACTUALITÉS

### Le Répertoire "édition 2023": mise à jour des derniers chapitres

La troisième et dernière série de chapitres vient d'être révisée et publiée en ligne. Découvrez dans cet article ce qui a changé par rapport à l'édition précédente.

### Donnez votre avis: enquête de l'AFMPS sur le kétoprofène en gel

L'AFMPS invite les prescripteurs et les pharmaciens à participer à une enquête sur la connaissance des risques liés au kétoprofène en gel.

## NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

**Nouveautés en première ligne**
- norgestimate + éthinylestradiol (Cibel®)

**Nouveautés en médecine spécialisée**
- imlifidase (Idefirix®▼)
- lumasiran (Oxlumo®▼)

**Nouveautés en oncologie**
- trastuzumab déruxtécan (Enhertu®▼)

**Médicaments homéopathiques**
- Calmedoron®

**Retours sur le marché**
- disulfirame
- propranolol à libération modifiée 80 mg (Propranolol Teva®)

**Nouvelles indications**
- upadacitinib (Rinvoq®▼)

**Arrêts de commercialisation**
- codéine sirop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeine®)
- tipranavir (Aptivus®)

**Interruptions de commercialisation**
- buprénorphine injectable (Temgesic® inj.)

## PHARMACOVIGILANCE

### Intoxications involontaires au paracétamol

Le paracétamol est disponible dans beaucoup de spécialités, souvent sans prescription. La prise concomitante de plusieurs spécialités contenant du paracétamol peut entraîner un surdosage non intentionnel. Pour cette raison, il est important d'informer les patients qu'ils doivent toujours contrôler la composition sur les boîtes.

Focus

# Traitement de substitution chez les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes

## Message clé

- Une étude observationnelle chez les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes puissants montre qu'un traitement de substitution par buprénorphine est associé à un meilleur pronostic néonatal par rapport à un traitement de substitution par méthadone[1].

## En quoi cette étude est-elle importante ?

- Dans le contexte de « dépendance », les opioïdes sont utilisés sans raison médicale légitime, ou, s'il existe une affection médicale nécessitant ce traitement, ils sont utilisés à des doses largement en excès par rapport à la quantité nécessaire pour soulager la douleur. Les personnes dépendantes aux opioïdes achètent généralement leurs opioïdes sur le marché illégal, mais parfois aussi auprès des médecins en simulant ou en exagérant des problèmes somatiques, ou grâce à des prescriptions simultanées de plusieurs médecins (shopping médical)[2]. Si le sevrage des opioïdes échoue à plusieurs reprises, on peut dans certains cas interpréter la maladie comme une dépendance chronique aux opioïdes justifiant un traitement de substitution[3].
- Le traitement de substitution consiste à remplacer un usage d'opioïdes puissants (morphine, héroïne, ...) par un usage contrôlé de méthadone ou de buprénorphine dans le but d'atténuer le manque d'opioïdes (voir 10.5.3. Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes). Chez les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes, cette thérapie de substitution est fortement recommandée[4-7]. En effet, sous thérapie de substitution, le suivi prénatal est meilleur et les risques de prématurité et d'overdose moindres par rapport à l'absence de thérapie (voir Folia décembre 2006)[1,8].
- Cependant, comme pour la dépendance aux opioïdes, ce traitement de substitution peut entraîner, chez le nouveau-né, des symptômes de sevrage, connu sous le nom de syndrome d'abstinence néonatale (voir Folia décembre 2006).
- Une étude RCT « Mother », publiée en 2010, montrait une plus grande sécurité périnatale avec le traitement de substitution par buprénorphine, comparé à celui par méthadone (voir « + plus d'info »)[9]. Des limites importantes étaient cependant associées à l'étude « Mother », et des données complémentaires étaient nécessaires pour conclure fermement à cette supériorité. L'étude commentée dans cet article [NEJM, 2022][1] fournit des données supplémentaires.

## Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective menée entre 2000 et 2018 dont les données sont issues du Medicaid (organisme assureur public aux USA). L'échantillon comprend des femmes enceintes dépendantes aux opioïdes.
- Le but de cette étude est d'évaluer le risque de conséquences néonatales et maternelles défavorables avec la buprénorphine, en comparaison avec la méthadone.
- Les critères d'évaluation chez le nouveau-né incluent le syndrome d'abstinence néonatale, la prématurité, la petite taille gestationnelle, et le faible poids à la naissance. Les critères d'évaluation chez la mère comprennent la césarienne et les complications maternelles sévères (affections potentiellement mortelles causées ou aggravées par la grossesse) (voir « + plus d'info »).
- Les critères d'évaluation sont analysés chez des femmes exposées aux opioïdes dont le traitement de substitution avait été débuté dès le début de la grossesse (jusqu'à la semaine 19 de grossesse) ou en deuxième moitié de grossesse (de la 20ème semaine de grossesse jusqu'au jour précédent l'accouchement).
- Une correction a été effectuée pour de nombreux facteurs confondants, comme par exemple la gravité de la dépendance, les comorbidités, l'état psychologique, etc.

## Résultats en bref

- Le risque de syndrome d'abstinence néonatale était plus faible avec la buprénorphine qu'avec la méthadone : 52% contre 69% (risque relatif de 0,73 ; 95% IC de 0,71 à 0,75).
- La buprénorphine, comparée à la méthadone, était moins susceptible d'entraîner des prématurés, des nouveau-nés de petites tailles gestationnelles ou avec un faible poids à la naissance (voir « + plus d'info »).
- Il n'y a pas eu de différence entre la méthadone et la buprénorphine en ce qui concerne le risque de complications maternelles graves et la nécessité d'une césarienne (voir « + plus d'info »).
- Parmi les données sur 2 548 372 naissances en vie, 10 704 grossesses étaient exposées en début de grossesse à la buprénorphine et 4 387 à la méthadone. En deuxième moitié de grossesse, 11 272 patientes étaient exposées à la buprénorphine, et 5 056 à la méthadone. Le degré d'exposition aux thérapies de substitution était comparable en début de

grossesse à celui observé en deuxième partie de grossesse : 85% des grossesses sous buprénorphine et 89% de celles sous méthadone avaient la même médication en début de grossesse qu'en fin de grossesse, ce qui reflète un haut degré d'adhérence au traitement.
- Les résultats généraux de l'étude pouvaient se généraliser à un sous-groupe de personnes dont la dépendance aux opioïdes active était documentée (personnes ayants un code diagnostic de dépendance aux opioïdes entre 90 jours avant la dernière période menstruelle et un jour avant l'accouchement : 85% dans le groupe buprénorphine et 98% dans le groupe méthadone) : un syndrome d'abstinence néonatale était observé chez les nourrissons de 54,3% des femmes enceintes sous buprénorphine et de 70,1% des femmes enceintes sous méthadone.

## Discussion et conclusion

- Cette étude observationnelle constate que dans le contexte d'un traitement de substitution chez les femmes dépendantes aux opioïdes, l'exposition in utéro à la buprénorphine est de moindre risque pour le nouveau-né par rapport à celle à la méthadone : moins de syndrome d'abstinence néonatale, moins de prématurité, moins de petite taille gestationnelle, et moins de faible poids à la naissance.
- Les points forts de cette étude comprennent la grande taille de l'échantillon et l'attention portée aux facteurs confondants.
- Une limitation de l'étude est la fréquence d'administration de la méthadone en dose unique, non optimale sur base de sa pharmacocinétique. Son métabolisme plus rapide chez la femme enceinte voudrait qu'on l'administre en plusieurs doses. Cette dose journalière unique de méthadone influence potentiellement les résultats[10].
- Une autre limitation est que dans l'échantillon étudié, les patientes n'étaient pas toutes documentées comme ayant une dépendance aux opioïdes, que ce soit pour le groupe buprénorphine ou pour le groupe méthadone.
- Sur base de nos sources (Lareb, LeCrat, Briggs), la méthadone est associée à un faible risque de malformations congénitales, et aurait comme principales conséquences chez le nouveau-né un faible poids à la naissance et un syndrome d'abstinence néonatale. Avec la buprénorphine, les manifestations de ce syndrome sont moins sévères. Des guidelines américaines suggèrent de considérer aussi bien la méthadone que la buprénorphine comme traitement de substitution[5].
- La buprénorphine utilisée à visée antalgique (Temgésic® ou Transtec®) est dix à cent fois moins dosée que la buprénorphine utilisée dans le cadre d'un traitement de substitution (Buvidal® ou Subutex®).
- L'intérêt d'une approche multidisciplinaire et cognitivo-comportementale en cas de traitement de substitution a été souligné par les recommandations de bonne pratique[11].
- Un traitement de substitution ne doit être initié que par des médecins spécialistes (le plus souvent psychiatres) ou des médecins généralistes formés et habitués à ces situations.

## Sources

**1** Suarez EA, Huybrechts KF, Straub L, et al. Buprenorphine versus Methadone for Opioid Use Disorder in Pregnancy, N Engl J Med 2022; 387: 2033-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2203318

**2** DSM- IV p313, https://adere-paris.fr/PDF/DSM-IV_manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf

**3** Ebpracticenet. Prise en charge de l'addiction aux médicaments en première ligne. Viahttps://acc-ebpnet.ausy.solutions/fr/ebsources/1000?check_logged_in=1

**4** Committee opinion no. 711: opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Obstet Gynecol 2017; 130(2): e81-e94.

**5** ACOG Committee on Obstetric Practice; American Society of Addiction Medicine. ACOG committee opinion no. 711: opioid use and opioid use disorder in pregnancy. 2012 (https://www .acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/opioid-use-and-opioid-use-disorder-in-pregnancy).

**6** Jones HE, Martin PR, Heil SH, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women: clinical and research issues. J Subst Abuse Treat 2008; 35: 245-59.

**7** Krans EE, Kim JY, Chen Q, et al. Outcomes associated with the use of medications for opioid use disorder during pregnancy. Addiction 2021; 116: 3504-14.

**8** Krans EE. Neonatal Outcomes after Use of Buprenorphine during Pregnancy. Editorial. N Engl J Med 2022;387:2085-6. DOI: 10.1056/NEJMe2212967

**9** Jones HE, Kaltenbach K, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. 2010; 363: 2320-233. DOI: 10.1056/NEJMoa1005359

**10** McCarthy JJ. Buprenorphine versus Methadone in Pregnancy, N Engl J Med 2023; 388: 957-958 DOI: 10.1056/NEJMc2300439

**11** Intérêt comparatif de la buprénorphine pour le sevrage des opioïdes. Minerva 2018; 17: 3-7. https://www.minerva-ebp.be/FR/Article/2153

Focus

# Vaccination contre la dengue pour les voyageurs : l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (mis à jour le 08/08/2024)

Ce texte a été mis à jour le 08/08/2024 suite à l'avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé. Voici ce qui a été modifié :
(1) limite d'âge pour la vaccination : 6 ans ou plus ;
(2) intervalle minimum de 6 mois entre une infection à la dengue et le début de la vaccination ;
(3) il n'est plus nécessaire d'administrer les deux doses de vaccin avant le départ.
La dengue est une maladie virale (sub)tropicale transmise par des moustiques. La dengue se manifeste occasionnellement chez les voyageurs, le risque de complications potentiellement mortelles est très faible. Tous les cas recensés en Belgique sont des cas importés.

La commercialisation d'un **vaccin contre la dengue en Belgique** (**Qdenga®**) a mené à la publication d'un **avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS 9739, avril 2023 avec révision en juin 2024)**.
Le CSS recommande la vaccination contre la dengue **pour les voyageurs de ≥ 6 ans qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque ou qui la traversent fréquemment, mais uniquement s'ils ont déjà eu la dengue par le passé (au moins 6 mois avant le début de la vaccination)**. Le choix de ce groupe cible est motivé par 2 raisons principales : l'évolution vers une dengue sévère est plus fréquente lors d'une infection secondaire et la vaccination chez les personnes n'ayant jamais la maladie est moins efficace (moindre degré de protection) avec une innocuité plus douteuse.

Un certain nombre d'incertitudes subsistent, notamment en ce qui concerne la protection réelle chez les voyageurs en provenance de zones non endémiques et la durée de la protection exacte contre les différents sérotypes du virus de dengue. L'anamnèse et le risque d'exposition antérieure permettent d'orienter la décision de vacciner le voyageur, mais l'absence d'un test sérologique fiable constitue un inconvénient.

Les mesures anti-moustiques restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées.

En avril 2023, le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** a publié un avis relatif à la **vaccination contre la dengue dans le cadre de voyages. Cet avis a été révisé en juin 2024** suite à la révision du *Position paper* de l'OMS en mai 2024 : Avis 9739 (avril 2023, révisé en juin 2024).[1] L'**Institut de Médecine Tropicale** a déjà intégré les recommandations dans ses conseils aux voyageurs : wanda for doctors > Dengue (en anglais) et Wanda pour les voyageurs > Vaccination contre la dengue.[2]

L'avis du CSS fait suite à la **commercialisation, en mars 2023, de Qdenga®**, le premier vaccin contre la dengue disponible en Belgique et **indiqué** pour la prévention de la dengue à partir de l'âge de 4 ans. Qdenga® est un vaccin vivant atténué contenant les 4 souches (sérotypes) du virus de la dengue (DENV1,2,3 et 4) [cf. Répertoire 12.1.1.16.].

## La dengue: évolution et épidémiologie

Le virus responsable de la dengue est **transmis par les moustiques *Aedes*, qui piquent surtout en journée**. La dengue est présente dans des **régions (sub)tropicales** (principalement en Asie, suivie de l'Amérique latine et de l'Afrique[3]). Les 4 sérotypes peuvent cocirculer, et de nombreux pays sont hyperendémiques pour plusieurs sous-types. L'incidence a explosé au cours des dernières décennies (augmentation de 400 % entre 2000 et 2013[3]). En 2019, 5,2 millions de cas ont été déclarés à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'OMS parle toutefois de forte sous-notification, étant donné que la plupart des cas sont asymptomatiques. Selon les estimations, 25 % environ des infections s'accompagnent de symptômes cliniques, le plus souvent sous la forme de manifestations grippales d'intensité légère à modérément sévère. **L'évolution vers une dengue sévère (allant jusqu'aux hémorragies majeures et à la défaillance organique) est rare** (2 à 5 % des cas, selon les sources[4,5]), et s'observe essentiellement en cas d'**infection secondaire**, à savoir une infection par un sérotype différent du sérotype responsable de la première infection, et chez les enfants dans un setting endémique. La dengue se manifeste occasionnellement chez les **voyageurs**, le risque de complications potentiellement mortelles est très faible. Le *travel-related infection rate* chez des voyageurs européens dans la période 2015-2019 a été estimé à 2,8 cas sur 100 000 voyageurs globalement et à 6,1 cas par 100 000 voyageurs revenant d'Asie[6]. Tous les cas recensés en Belgique sont des cas importés (202 cas rapportés en Belgique en 2019, surtout par les sérotypes DENV1 en DENV2, et surtout après infection en Asie, voir Sciensano). Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la dengue.

Les **mesures anti-moustiques** restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées. (cf. Wanda pour les voyageurs > Mesures anti-moustiques) et Wanda pour les voyageurs > Répulsifs anti-insectes).

### Les groupes cibles pour la vaccination contre la dengue

Le CSS recommande la vaccination avec Qdenga® **pour les voyageurs à partir de l'âge de 6 ans qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque* ou qui la traversent fréquemment, et** qui remplissent **les critères suivants** :

- **Le sujet a déjà été infecté par la dengue par le passé (au moins 6 mois avant le début de la vaccination)**. L'évaluation repose selon le CSS principalement sur l'anamnèse et le risque d'exposition antérieure (précédents voyages dans une région endémique). Le CSS ne recommande pas un dépistage généralisé par sérologie (spécificité insuffisante en raison de la réactivité croisée avec d'autres flavivirus). En cas de doute, le CSS recommande de consulter un spécialiste des maladies infectieuses.
- Le schéma consiste en 2 injections sous-cutanées (de préférence dans la partie supérieure du bras, dans la région du deltoïde), administrées au moins à 3 mois d'intervalle. La première dose peut être administrée jusqu'à 14 jours avant le départ vers une zone à haut risque, la deuxième dose devant être administrée après un intervalle d'au moins 3 mois.

* Wanda.be > Dengue définit les zones pour lesquelles la vaccination doit être envisagée comme étant les **pays rouges les plus foncés** sur la *dengue global consensus map*.

L'avis souligne que les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels de Qdenga®, ainsi que les incertitudes qui y sont liées, doivent faire l'objet d'une **discussion avec le voyageur** (cf. ultra).

Le **prix** est de 89,70 € pour 1 dose (**non remboursé**, situation au 01/06/23).

### À propos de l'efficacité, de l'innocuité et des incertitudes

Nous avons brièvement abordé l'efficacité et les risques de Qdenga® dans l'article « Nouveautés », paru dans les Folia de mars 2023. Nous fournissons à présent quelques détails concernant l'efficacité, l'innocuité et les incertitudes.[7-11]

- L'efficacité de Qdenga® a été évaluée dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo chez **des enfants et des adolescents dans des zones endémiques** (Amérique latine, Asie/Pacifique ; enfants de 4 - 16 ans ; n = 19 021 ; ± 70% séropositifs au moment de la vaccination). Dans cette population, le vaccin donne une **protection de 80,2 % contre les infections symptomatiques*** (de 1 mois à 12 mois après la 2$^{e}$ dose, critère d'évaluation primaire) et **de 90,4 % contre les hospitalisations pour dengue** (de 1 mois à 18 mois après la 2$^{e}$ dose, critère d'évaluation secondaire). La protection diminue avec le temps, bien que la protection contre les hospitalisations soit encore d'environ 70 % la 3$^{e}$ année après la vaccination. La nécessité d'une dose de rappel est actuellement à l'étude.
  *** Infection symptomatique**: une fièvre ou d'autres symptômes cliniques qui, de l'avis de l'investigateur, étaient la conséquence de la dengue, en association avec un résultat positif au test RT-PCR permettant de détecter les sérotypes spécifiques de la dengue.
- **La protection dépend du sérotype, la plus haute protection étant atteinte contre la souche DENV-2.** Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer l'efficacité contre la **souche DENV-4**.
- **La protection est également fonction du statut sérologique au moment de la vaccination.** Chez les sujets qui étaient **séropositifs** au moment de la vaccination (c.-à-d. qui avaient déjà contracté une infection par la dengue au moment de la vaccination), la protection est globalement **supérieure** à celle obtenue chez les sujets qui étaient séronégatifs au moment de la vaccination (c.-à-d. qui n'avaient encore jamais été infectés par le virus de la dengue au moment de la vaccination). Les sujets séronégatifs n'ont pas développé de protection contre la souche DENV-3. Les investigateurs ont même compté un peu plus d'hospitalisations et de cas de dengue sévère causée par le sérotype DENV-3 parmi les sujets séronégatifs vaccinés que dans le groupe placebo, bien que la différence n'ait pas atteint le seuil de signification statistique (nombres minimes). Ce signal justifie néanmoins un suivi. En effet, la 3$^{e}$ année après la vaccination avec un autre vaccin contre la dengue (Dengvaxia®, autorisé mais pas commercialisé dans l'Union européenne), un risque accru de dengue sévère a été constaté lorsque le sujet était séronégatif au moment de la vaccination.
- **L'efficacité de Qdenga® chez les sujets âgés de plus de 16 ans a été déduite d'une étude d'immunogénicité** menée chez des individus séronégatifs âgés de 18 à 60 ans dans une zone non endémique : la réponse immunitaire (mesurée 6 mois après la 2$^{e}$ dose) était non inférieure à la réponse immunitaire chez les enfants et les adolescents de l'étude randomisée mentionnée ci-dessus.[7] **Il n'existe pas d'études chez des personnes âgées de plus de 60 ans**.
- Les **effets indésirables** sont essentiellement des réactions locales au niveau du site d'injection, de même que des céphalées,

myalgies, malaise généralisé, sensation de faiblesse et fièvre.

- La vaccination avec Qdenga® est **contre-indiquée** chez les sujets avec **immunodéficience ou immunosuppression**, les **femmes enceintes** et les **femmes qui allaitent** (RCP). Voir aussi Répertoire 12.1. Vaccins > rubrique *Précautions particulières* > *Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination*. Comme pour d'autres vaccins vivants, il est préférable de ne pas débuter une grossesse dans le mois qui suit la vaccination (cf. Répertoire 12.1. Vaccins > rubrique *Grossesse et allaitement*).
- Qdenga® peut être administré en même temps (mais à un site d'injection différent) que le**vaccin contre l'hépatite A** ou le **vaccin contre la fièvre jaune**. Dans l'étude sur l'administration simultanée du vaccin contre la fièvre jaune, la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin contre la dengue était réduite, mais la signification clinique de cette réduction n'est pas claire.

## Conclusion relative aux incertitudes

- Il n'existe pas encore de données sur la protection chez les voyageurs, que ce soit contre les infections symptomatiques ou contre l'hospitalisation due à la dengue.
- La durée exacte de la protection contre les différents sérotypes du virus de la dengue et la nécessité d'une dose de rappel doivent encore être déterminées.
- L'anamnèse et le risque d'exposition antérieure permettent d'orienter la décision de vacciner le voyageur, mais l'absence d'un test sérologique fiable constitue un inconvénient.

## Noms de spécialités

- Vaccin contre la dengue : Qdenga® (cf. Répertoire)

## Sources

**1** Conseil Supérieur de la Santé. Avis 9739 – Vaccination contre la dengue Date de publication: 06/04/23, révision : 20/06/2024

**2** Wanda for doctors > Dengue (en anglais) (dernière mise à jour le 05/07/2024). Wanda pour les voyageurs > Dengue (dernière mise à jour le 05/07/2024). Wanda pour les voyageurs > Vaccination contre la dengue (dernière mise à jour le 24/06/2024)

**3** Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O en Wills B. Dengue. Seminar. Lancet 2019;393:350-63 (doihttps://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1)

**4** CDC. Dengue. For Healthcare providers > Clinical presentation (last reviewed: 13/04/23)

**5** Halstead S en Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. Journal of Travel Medicine 2019;26:1-15 (doi: 10.1093/jtm/taz062)

**6** Gossner CM, Fournet N et al. Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019 Euro Surveill. 2022;27(2):pii=2001937. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.2.2001937

**7** Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med 2019;381:2009-19 (doi: 10.1056/NEJMoa1903869)

**8** Biswal S, Borja-Tabora C, Vargas LM et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1423–33 (doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1)

**9** Wilder-Smith A. Comment. Evaluation of a tetravalent dengue vaccine by serostatus and serotype. Lancet 2020;395: 1402-1404 (doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30603-6)

**10** Rivera L, Biswel S, Sáez-Llorens X et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis 2022;75:107-117 (doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciab864)

**11** European Medicines Agency. EPAR Qdenga®

Focus

# Immunosuppresseurs après une transplantation d'organe : traitement de fond et risque de cancer

À ce jour, le traitement de fond après une transplantation d'organe consiste en une association de l'inhibiteur de la calcineurine (ICN) tacrolimus, de l'antiprolifératif mycophénolate mofétil et généralement aussi d'un corticostéroïde. Mais il peut être nécessaire d'adapter le schéma de traitement pour différentes raisons. L'ICN ciclosporine et l'antiprolifératif azathioprine peuvent par exemple être utilisés en cas d'intolérance au tacrolimus et au mycophénolate mofétil, respectivement.
Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus) sont des alternatives possibles, mais ils ne sont généralement pas recommandés dans le cadre d'un schéma de traitement immunosuppresseur initial en raison de leurs effets indésirables (p. ex. cicatrisation retardée).

Globalement, le risque de cancer après une transplantation d'organe est augmenté par un facteur de 2 à 4. La cause de cette augmentation du risque de cancer est multifactorielle. L'immunosuppression est considérée comme étant le principal facteur de risque, car elle entraîne une diminution de l'immunosurveillance et du contrôle immunologique d'infections virales oncogènes. On observe dès lors surtout des cancers dans la pathogenèse desquels les virus oncogènes jouent un rôle, p. ex. le sarcome de Kaposi, les lymphomes, les cancers anogénitaux ou le cancer hépatique. Les cancers de la peau sont également fréquents.

Le risque de cancer après une transplantation d'organe est plutôt déterminé par l'intensité et la durée du traitement immunosuppresseur que par les composants individuels du schéma de traitement. Il n'a pas été clairement établi que les schémas de traitement immunosuppresseurs diffèrent les uns des autres en ce qui concerne le risque de cancer. En revanche, quelques données probantes indiquent que le risque de cancer est moins augmenté avec les schémas de traitement qui contiennent des inhibiteurs de mTOR qu'avec ceux qui n'en contiennent pas. Ils ont un rôle potentiel dans la prévention secondaire du cancer de la peau.

## Introduction

L'espérance de vie après une transplantation d'organe a augmenté. Nous devons cette avancée à diverses évolutions dans la thérapie immunosuppressive et améliorations dans la prise en charge des infections et des maladies cardiovasculaires. De ce fait, le cancer a progressé dans la liste des principales causes de décès chez les patients après une transplantation d'organe. Dans le présent article, nous abordons le risque de cancer associé aux immunosuppresseurs utilisés pour le traitement de fond après une transplantation d'organe. Nous commençons par une introduction sur le traitement de fond qui s'applique dans une mesure importante pour la transplantation de différents organes.

## Traitement de fond par immunosuppresseurs

Après une transplantation d'organe, les immunosuppresseurs visent à inhiber les réactions de rejet et à prévenir le rejet de l'organe greffé. Dans la phase qui suit la transplantation, l'accent est mis sur une immunosuppression intensive en prévention d'une réaction de rejet aigu. Le traitement utilise des immunosuppresseurs à doses élevées ou l'ajout d'une thérapie d'induction (p. ex. immunoglobulines antilymphocytes ou basiliximab). Lorsque le patient est stable, le **traitement de fond** prend le relais, composé d'une association d'immunosuppresseurs aux mécanismes d'action différents. L'objectif est ainsi de maximiser l'efficacité du traitement de fond tout en limitant la dose et la toxicité.

Médicaments utilisés pour le traitement de fond

- **Inhibiteurs de la calcineurine (ICN)** : ciclosporine, tacrolimus
- **Antiprolifératifs** : mycophénolate mofétil (une prodrogue de l'acide mycophénolique), acide mycophénolique, azathioprine
- **Inhibiteurs de mTOR** : évérolimus, sirolimus
- **Corticostéroïdes**

Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN) forment la pierre angulaire du traitement depuis des dizaines d'années. Dans la**pratique clinique actuelle**, l'association consiste souvent en l'ICN tacrolimus, l'antiprolifératif mycophénolate mofétil et généralement aussi un corticostéroïde[1]. L'ICN ciclosporine et l'antiprolifératif azathioprine peuvent par exemple être utilisés en cas d'intolérance au tacrolimus et au mycophénolate mofétil, respectivement.

Les inhibiteurs de mTOR sont des alternatives aux ICN et aux antiprolifératifs, mais ils ne sont généralement pas recommandés

dans le cadre d'un schéma de traitement immunosuppresseur initial en raison de leurs effets indésirables (p. ex. cicatrisation retardée, augmentation des réactions de rejet aigu)[1]. La conversion d'un ICN vers un inhibiteur de mTOR dans une phase ultérieure de l'immunosuppression est une stratégie visant à prévenir une **néphrotoxicité** irréversible liée à l'utilisation prolongée d'ICN. Quelques données probantes indiquent par ailleurs que le risque de cancer est moins augmenté avec les inhibiteurs de mTOR. Cependant, ils sont associés à des effets indésirables qui justifient souvent l'arrêt du traitement (cf. infra). Ces médicaments peuvent également être utilisés pour remplacer le mycophénolate mofétil en cas de **toxicité gastro-intestinale**.

Il peut s'avérer nécessaire d'adapter le schéma de traitement immunosuppresseur en présence de complications telles que des effets indésirables des ICN, une défaillance précoce de l'organe transplanté, des réactions de rejet chronique, des infections et un diagnostic de cancer. Il peut également être nécessaire de l'adapter en cas de désir d'enfant ou pendant une grossesse (cf. Répertoire : rubrique Grossesse et allaitement).

Les effets indésirables et les interactions médicamenteuses des immunosuppresseurs utilisés après une transplantation sont abordés dans le Répertoire. Les ICN et les inhibiteurs de mTOR ont une marge thérapeutique-toxique étroite et requièrent un suivi thérapeutique pharmacologique.

### Les immunosuppresseurs en tant que cause de cancer après une transplantation d'organe

Les immunosuppresseurs réduisent la capacité du système immunitaire à détecter et à éliminer les cellules anormales (« ***immunosurveillance*** ») et augmentent surtout l'incidence **des cancers liés à des infections virales**. Le virus d'Epstein-Barr peut ainsi causer un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT). Le SLPT couvre différentes formes de lymphomes qui peuvent survenir après une transplantation. Pour le reste, le virus herpès humain de type 8 peut provoquer un sarcome de Kaposi ; le papillomavirus humain, des cancers anogénitaux et des cancers de la tête et du cou ; et les virus de l'hépatite B et C, un cancer du foie. En parallèle, certains immunosuppresseurs — comme les ICN et l'azathioprine — ont un effet cancérogène indépendant de leur action immunosuppressive. L'acide mycophénolique et les inhibiteurs de mTOR ont, en revanche, des propriétés antitumorales. Les inhibiteurs de mTOR sont également utilisés à hautes doses en oncologie.
Il n'est pas simple de déterminer la part de chaque immunosuppresseur dans le risque de cancer. Les patients reçoivent une combinaison de différents immunosuppresseurs, à différentes posologies et à différents moments du traitement.

### Épidémiologie du cancer après une transplantation d'organe

Dans la littérature, les auteurs font souvent référence à une très grande étude américaine, datant de 2011 et recueillant des données relatives au cancer après une transplantation à partir de 1987[2]. Le traitement immunosuppresseur, ainsi que d'autres aspects, ont naturellement évolué à différents niveaux au fil des années. Selon l'étude, le risque de tout cancer est doublé, par rapport à la population générale, chez les patients qui ont subi une transplantation rénale, hépatique, cardiaque ou pulmonaire. D'autres études évoquent une augmentation globale d'un facteur 2 à 4[2,3]. Le risque global se situe dans le même ordre de grandeur pour tous les types de transplantation d'organe[3], mais l'incidence varie pour certains cancers spécifiques[2,3].

Le risque de cancer est augmenté pour la plupart des cancers, mais, comme dit précédemment, l'augmentation est maximale pour les cancers dans la pathogenèse desquels des virus (latents) jouent un rôle. Dans l'étude américaine, les cancers non liés à une infection virale étaient également examinés séparément. Dans cette catégorie (telle que définie par les auteurs), le risque le plus élevé concernait le cancer de la lèvre et le cancer de la peau. Le risque de cancer de la prostate et de cancer du sein n'était accru ni dans l'étude américaine ni dans d'autres études.

De nouveaux immunosuppresseurs sont apparus juste avant le début de ce siècle. Compte tenu, entre autres, du nombre moins élevé de rejets aigus, l'ICN ciclosporine a largement été remplacé par l'ICN tacrolimus ; et l'antiprolifératif azathioprine, par le mycophénolate mofétil. Un certain nombre d'études nationales, menées dans différents pays avec des données à long terme, ont récemment examiné le risque de cancer après une transplantation d'organe avant et après cette période. Les résultats manquaient de cohérence[4-7].

### Risque de cancer : différences entre immunosuppresseurs

La littérature disponible sur la contribution de chaque immunosuppresseur dans le risque de cancer après une transplantation d'organe est complexe et donne des résultats contradictoires. Il s'agit d'un domaine de recherche actif. Dans l'ensemble, plusieurs auteurs concluent qu'il n'existe pas de données probantes claires étayant des différences entre les schémas de traitement immunosuppresseur en ce qui concerne le risque de cancer[8,9]. Le risque de cancer semble surtout dépendre de **la durée et l'intensité de l'immunosuppression**, et non des immunosuppresseurs qui composent un schéma de traitement. Les petites

différences qui pourraient éventuellement exister sont annulées par les effets plus puissants d'autres facteurs de risque connus, tels que le tabagisme, une affection rénale sous-jacente ou un antécédent de cancer[9].
Sans vouloir être exhaustifs, nous tentons ici d'offrir un aperçu de récentes revues systématiques ayant évalué le risque de cancer associé aux immunosuppresseurs. Nous avons essentiellement sélectionné des revues relatives à la transplantation rénale, car c'est pour cette indication que nous disposons du plus de données.

Une récente revue de 11 études (dont 9 RCT) a évalué le risque global de cancer et de cancer de la peau pour des schémas de traitement avec et sans tacrolimus[10]. Les auteurs ont identifié un risque augmenté pour les deux critères d'évaluation dans le groupe avec **tacrolimus**, surtout en comparaison de l'inhibiteur de mTOR **sirolimus**. Le risque de cancer n'était **pas différent** entre l'ICN **tacrolimus** et l'ICN **ciclosporine**. Cette comparaison a fait l'objet de la majorité des études. Dans une étude antérieure, qui comparait le tacrolimus et la ciclosporine, les résultats se sont révélés contradictoires. D'après les auteurs, la majorité des études étaient de qualité élevée. La durée moyenne du suivi, de 35 mois (intervalle : 12-120 mois), était toutefois trop courte pour évaluer le développement de tumeurs malignes.

De nombreux regards se tournent avec intérêt vers une prise en charge stratégique visant à limiter la néphrotoxicité due à l'utilisation prolongée d'ICN. Dans la première phase du traitement de fond, lorsque le risque de rejet aigu culmine, le patient reçoit un ICN. Cette phase passée, l'ICN est remplacé par un inhibiteur de mTOR. Les études portant sur l'avantage de cette approche sont contradictoires. Une récente revue de 29 RCT concernant la transplantation rénale a conclu que la **conversion d'un ICN vers un inhibiteur de mTOR** résultait en une incidence plus faible de cancer et en une meilleure fonction de l'organe transplanté[11]. Cependant, les patients ont été plus nombreux (20 à 40 %) à arrêter le traitement en raison d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de mTOR, comme une augmentation des rejets aigus, des infections, une protéinurie, une leucopénie, une acné et des aphtes. Dans une revue de RCT datant de 2014, le risque de cancer était également moins élevé avec l'inhibiteur de mTOR sirolimus qu'avec les traitements sans sirolimus, mais la **mortalité était étonnamment plus élevée** dans le groupe sirolimus[12]. Ce constat a été fait à la fois dans les études où le sirolimus faisait partie du schéma de traitement initial et dans les « études de conversion ». La mortalité augmentée était principalement associée aux maladies cardiovasculaires et aux infections. Il existe néanmoins quelques données probantes en faveur du relais d'un ICN vers le sirolimus, par rapport à la poursuite d'un traitement à base d'ICN, pour la prévention secondaire du cancer de la peau, sans augmentation probable de la mortalité[13,14].

Une revue Cochrane de RCT a comparé l'efficacité et l'innocuité des antiprolifératifs **acide mycophénolique** et **azathioprine** utilisés pour l'immunosuppression primaire après une transplantation rénale[15]. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour le critère d'évaluation de cancer. Mais la qualité des données probantes était très faible, empêchant de tirer la moindre conclusion robuste.
Une revue plus récente de RCT et d'études observationnelles lors de transplantations de divers organes a comparé le risque de cancer pour un schéma de traitement **avec et sans mycophénolate mofétil**[16]. Les 3 groupes témoins étaient sous azathioprine, inhibiteurs de mTOR et aucun traitement « complémentaire » (recevant donc seulement un ICN ± un corticostéroïde). Il n'y a pas eu de différence entre le mycophénolate et les inhibiteurs de mTOR. Le risque de cancer était moins élevé avec le mycophénolate mofétil qu'avec l'azathioprine, mais pas lorsque l'analyse n'incluait que les RCT. Plus spécifiquement, le risque était moindre pour le cancer de la peau, le SLPT et les tumeurs solides. Le risque global de cancer était également moins élevé avec le mycophénolate mofétil que sans traitement complémentaire. Cette dernière observation suggère que le mycophénolate mofétil exerce possiblement un effet protecteur dans le cadre d'un traitement à base d'ICN. D'après les auteurs, 8 des 12 RCT incluses présentaient un faible risque de biais. La majorité des 28 études observationnelles incluses étaient, de l'avis des auteurs, de qualité satisfaisante.
Une autre revue d'études observationnelles, qui s'est spécifiquement penchée sur le risque de cancer de la peau après une transplantation d'organe, a relevé un risque plus élevé de carcinome épidermoïde pour l'**azathioprine** que pour les schémas de traitement sans azathioprine[17].

Les **corticostéroïdes** font souvent partie du schéma de traitement immunosuppresseur après une transplantation d'organe. C'est surtout important peu après la transplantation, lorsque le risque de rejet aigu culmine. L'utilisation chronique de corticostéroïdes a été associée à d'importants effets indésirables, notamment des changements métaboliques. Une revue Cochrane a évalué l'arrêt, voire la non-instauration de corticostéroïdes par rapport à leur poursuite après une transplantation rénale. Les auteurs ont dégagé un risque plus élevé de rejet aigu, mais aucune différence au niveau de complications telles qu'infections et tumeurs malignes. Les auteurs soulignent la nécessité de mener des études prospectives de plus longue durée[18].

## Conclusion

Le traitement de fond après une transplantation d'organe consiste habituellement en une association de 2 ou

3 immunosuppresseurs. Il peut être nécessaire d'adapter le traitement pour plusieurs raisons. Le schéma de traitement immunosuppresseur associé à l'augmentation la moins élevée du risque de cancer après une transplantation d'organe n'est pas clairement établi. Le risque de cancer semble surtout dépendre de la durée et de l'intensité de l'immunosuppression. Quelques données probantes indiquent que le risque de cancer est moins augmenté avec les inhibiteurs de mTOR, surtout dans la prévention secondaire du cancer de la peau. Mais les effets indésirables des inhibiteurs de mTOR entraînent souvent l'arrêt de ces médicaments.

## Sources


**1** Nelson, J., et al., *Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and International Society for Heart and Lung Transplantation: An executive summary.* Pharmacotherapy, 2022. 42(8): p. 594-598.

**2** Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients.* Jama, 2011. 306(17): p. 1891-901.

**3** Chapman, J.R., A.C. Webster, and G. Wong, *Cancer in the transplant recipient.* Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(7).

**4** Friman, T.K., et al., *Cancer risk and mortality after solid organ transplantation: A population-based 30-year cohort study in Finland.* Int J Cancer, 2022. 150(11): p. 1779-1791.

**5** Blosser, C.D., G. Haber, and E.A. Engels, *Changes in cancer incidence and outcomes among kidney transplant recipients in the United States over a thirty-year period.* Kidney Int, 2021. 99(6): p. 1430-1438.

**6** Piselli, P., et al., *Variation in Post-Transplant Cancer Incidence among Italian Kidney Transplant Recipients over a 25-Year Period.* Cancers (Basel), 2023. 15(4).

**7** O'Neill, J.P., et al., *Post-transplant malignancy in solid organ transplant recipients in Ireland, The Irish Transplant Cancer Group.* Clin Transplant, 2019. 33(10): p. e13669.

**8** Sprangers, B., et al., *Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network.* Clin Kidney J, 2018. 11(3): p. 315-329.

**9** Cheung, C.Y. and S.C.W. Tang, *An update on cancer after kidney transplantation.* Nephrol Dial Transplant, 2019. 34(6): p. 914-920.

**10** Wang, L., et al., *Carcinogenicity risk associated with tacrolimus use in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis.* Transl Androl Urol, 2022. 11(3): p. 358-366.

**11** Zeng, J., et al., *Conversion From Calcineurin Inhibitors to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* Front Immunol, 2021. 12: p. 663602.

**12** Knoll, G.A., et al., *Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data.* Bmj, 2014. 349: p. g6679.

**13** Euvrard, S., et al., *Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation.* N Engl J Med, 2012. 367(4): p. 329-39.

**14** Karia, P.S., et al., *Association of Sirolimus Use With Risk for Skin Cancer in a Mixed-Organ Cohort of Solid-Organ Transplant Recipients With a History of Cancer.* JAMA Dermatol, 2016. 152(5): p. 533-40.

**15** Wagner, M., et al., *Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd007746.

**16** Hirunsatitpron, P., et al., *Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis.* Br J Clin Pharmacol, 2022. 88(2): p. 476-489.

**17** Jiyad, Z., et al., *Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis.* Am J Transplant, 2016. 16(12): p. 3490-3503.

**18** Haller, M.C., et al., *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2016(8): p. Cd005632.

Focus

# Impact environnemental des dispositifs pour inhalation utilisés dans l'asthme et la BPCO

Les **dispositifs pour inhalation** utilisés dans l'asthme et la BPCO peuvent être des **sources** importantes d'émission de **gaz à effet de serre** et contribuer au changement climatique.
Le **choix** du traitement et du **dispositif** doit se faire en **fonction des besoins et des caractéristiques du patient**. Ensuite, **autant que possible**, il est conseillé de **choisir un dispositif avec un faible impact climatique**.
Le CBIP mentionne maintenant dans le répertoire, au niveau des spécialités, celles contenant les gaz les plus polluants.

## Changement climatique et enjeux pour la santé

Les questions liées au changement climatique sont depuis plusieurs années devenues incontournables. Elles font désormais partie de notre quotidien, et nous amènent à modifier nos façons de vivre.
Le domaine médical est largement concerné.
D'une part, le changement climatique a des impacts sur la santé humaine. Selon l'Organisation mondiale des médecins généralistes (WONCA)[1] et le Lancet[2], ces changements ont des **conséquence déjà visibles** pour la santé humaine : **l'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire et respiratoire, des maladies infectieuses, de la malnutrition et la dégradation de la santé mentale** (voir aussi graphique ci-dessous).
L'OMS appelle d'ailleurs à agir[3] urgemment pour protéger la santé.

*L'empreinte climatique du secteur de la santé. Health Care Without Harm. Rapport vert numéro 1. Septembre 2019.*

D'autre part, **l'activité médicale** a un **impact négatif sur le climat**. Selon le rapport du Lancet *« Countdown on health and climate change »*, le secteur des soins de santé était **responsable de 4 à 6 % des émissions de gaz à effet de serre** en 2017 (environ 2 gigatonnes de $CO_2$), principalement dues à la chaîne d'approvisionnement (production, transport et traitement des biens et services, y compris les médicaments)[2,4,5].

Comment, à notre niveau, pouvons-nous agir pour diminuer cet impact ?
Dans cet article, nous abordons plus précisément la question des dispositifs pour inhalation utilisés dans l'asthme et la BPCO.

## Impact des dispositifs à inhalation sur le changement climatique

Les dispositifs à inhaler libèrent leur principe actif de différentes façons.
Pour les **solutions ou suspensions pour inhalation** en flacon pressurisé, le principe actif est libéré sous forme d'aérosol créé par nébulisation. Cette nébulisation est réalisée à l'aide de **gaz propulseurs ou** par **énergie mécanique**.
Pour les **poudres à inhaler**, l'aérosol est généré par la force de l'**inspiration du patient**.

**L'empreinte carbone** de ces différents modes de propulsion se répartit comme suit, avec des exemples comparatifs :

- **< 1kg $CO_2$ par inhalateur** pour les **poudres à inhaler** et les **aérosols à libération mécanique** (Respimat®)
- **1-20kg $CO_2$ par inhalateur** pour les **aérosols doseurs** contenant le gaz propulseur **HFA134a**, ce qui correspond à un **trajet de 50 à 120 km** pour une voiture roulant au diesel.
- **>20kg $CO_2$ par inhalateur** pour les **aérosols doseurs** contenant le gaz propulseur **HFA227ea ou le gaz HFA134a en grande quantité**, ce qui correspond à un **trajet de 185 km** pour une voiture roulant au diesel.[6,7]

Sur base de ces données, il est conseillé de **donner la préférence aux poudres à inhaler ou aux dispositifs à libération mécanique**. Cependant, les conditions du patient ne laissent pas toujours le choix. L'utilisation efficace des poudres à inhaler nécessite une forte inhalation. Ceci n'est pas toujours possible, notamment chez les personnes âgées ou dont la fonction respiratoire est altérée, ou chez les enfants de moins de 5 ans.
De plus, tous les bronchodilatateurs et corticostéroïdes à inhaler ne sont pas disponibles aux formes les plus écologiques.

*Tableau des dispositifs pour inhalation selon leur impact écologique (situation au 26 mai 2023)*

| | **< 1kg $CO_2$ par inhalateur** | **1-20kg $CO_2$ par inhalateur** | **>20kg $CO_2$ par inhalateur** |
|---|---|---|---|
| **$\beta_2$-mimétiques à courte durée d'action (SABA)** | | | |
| salbutamol | Novolizer Salbutamol | Airomir Autohaler | Ventolin |
| **$\beta_2$-mimétiques à longue durée d'action (LABA)** | | | |
| formotérol | Foradil<br>Formagal<br>Novolizer Formotérol | Formoair | |
| indacatérol | Onbrez | | |
| olodatérol | Striverdi Respimat | | |
| salmétérol | Serevent Diskus | Serevent Evohaler | |
| **Anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA)** | | | |
| ipratropium | | Atrovent HFA | |
| **Anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA)** | | | |
| aclidinium | Bretaris Genuair | | |
| glycopyrronium | Seebri Breezhaler | | |
| tiotropium | Spiriva Respimat<br>Spiriva Handihaler<br>Srivasso Handihaler | | |
| uméclidinium | Incruse Ellipta | | |
| **SAMA + SABA** | | | |
| ipratropium + fénotérol | | Duovent HFA | |
| **LAMA + LABA** | | | |
| aclidinium + formotérol | Duaklir Genuair | | |
| glycopyrronium + indacatérol | Ultibro Breezhaler | | |
| tiotropium + olodatérol | Spiolto Respimat<br>Yanimo Respimat | | |
| uméclidinium + vilantérol | Anoro Ellipta | | |
| **Corticostéroïdes inhalés (CSI)** | | | |
| béclométasone | | Qvar Autohaler | |
| budésonide | Budesonide Easyhaler<br>Miflonide Breezhaler<br>Novolizer Budesonide | | |
| fluticasone | Flixotide Diskus | Flixotide flacon pressurisé | |

| | **< 1kg $CO_2$ par inhalateur** | **1-20kg $CO_2$ par inhalateur** | **>20kg $CO_2$ par inhalateur** |
|---|---|---|---|
| **LABA + CSI** | | | |
| formotérol + budésonide | Airbufo Forspiro<br>Bufomix Easyhaler<br>Symbicort Turbohaler | | Symbicort flacon pressurisé |

| | | | |
|---|---|---|---|
| formotérol + béclométasone | Inuvair Nexthaler | Inuvair flacon pressurisé | |
| formotérol + fluticasone | | | Flutiform |
| indacatérol + mométasone | Atectura Breezhaler | | |
| salmétérol + budésonide | Zephirus | | |
| salmétérol + fluticasone | Aiflusal Forspiro<br>Flutisamix Easyhaler<br>Seretide Diskus | Flutisacombo<br>Seretide flacon pressurisé | |
| fluticasone + vilantérol | Relvar Ellipta | | |
| **LABA + LAMA + CSI** | | | |
| formotérol + glycopyrronium + budésonide | | Trixeo Aerosphere | |
| formotérol + glycopyrronium + béclométasone | Trimbow Nexthaler | Trimbow flacon pressurisé | |
| indacatérol + glycopyrronium + mométasone | Enerzair Breezhaler | | |
| vilantérol + uméclidinium + fluticasone | Trelegy Ellipta | | |

Si on veut réduire l'impact sur le climat des traitements utilisés, il faut avant toute chose que la pathologie et les symptômes du patient soient sous contrôle, donc **s'assurer que le patient reçoit le traitement qui convient pour sa pathologie** et qu'il l'utilise correctement.
Et **ensuite**, si possible, choisir le **dispositif le plus écologique**.

## Conclusion

Le monde médical doit aussi s'adapter aux défis liés au changement climatique.
Le CBIP informera désormais aussi sur l'impact climatique des médicaments s'il y a des données pertinentes et proposera, dans la mesure du possible, des conseils pratiques.
Les dispositifs pour inhalation, utilisés pour des pathologies très fréquentes, ont un impact climatique qu'il est possible de limiter.
La priorité est de donner au patient le traitement qui lui convient, et, dans la mesure du possible, choisir le dispositif le moins polluant.

## Sources

**1** Declaration calling for family doctors of the world to act on planetary healthWONCA September 2019.

**2** The 2020 report of the Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. Lancet 2021; 397: 129-70.
https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2932290-X

**3** https://www.who.int/news/item/06-04-2022-who-urges-accelerated-action-to-protect-human-health-and-combat-the-climate-crisis-at-a-time-of-heightened-conflict-and-fragility

**4** Décarboner la santé pour soigner durablement. TSP Santé 2021

**5** L'empreinte climatique du secteur de la santé. Health Care Without Harm. Rapport vert numéro 1. September 2019.

**6** KISS: Green Inhaler Prescribing. NB Medical Education Feb 2021.

**7** Asthma inhalers and climate change. NICE Guidance ng80. Maart 2021.

Lu pour vous

# Prophylaxie de la migraine : érénumab vs topiramate

## Message-clé

Une étude promue par le fabricant de l'érénumab a comparé cet anticorps monoclonal au topiramate dans la prophylaxie de la migraine chez des patients souffrant de migraine sévère. L'érénumab s'est révélé mieux toléré et plus efficace que le topiramate. En Belgique, l'érénumab n'est remboursé qu'après l'échec d'au moins 3 autres traitements prophylactiques. Le topiramate, quant à lui, n'est remboursé qu'après l'échec du bêta-bloquant propranolol.
Si cette première étude comparative directe entre les nouveaux antimigraineux prophylactiques est intéressante, il existe cependant quelques réserves et il est trop tôt pour adapter la prise en charge en fonction de ses résultats. La réalisation d'études indépendantes est vivement souhaitable.

## En quoi cette étude est-elle importante ?

- Dans l'article dédié aux anticorps monoclonaux dans la prophylaxie de la migraine (Folia d'août 2021), nous écrivions qu'il était impossible d'estimer la plus-value éventuelle des anticorps monoclonaux anti-CGRP (érénumab, galcanézumab et frémanezumab) par rapport aux autres traitements prophylactiques à défaut d'études comparatives directes publiées. Un récent article de synthèse du Geneesmiddelenbulletin[1] mentionne une étude randomisée (HER-MES)[2] promue par le fabricant de l'érénumab. Nous examinons les résultats de cette étude dans le présent article.

## Conception de l'étude

- HER-MES est une étude clinique randomisée, comparative, en double aveugle, à double placebo, menée dans des centres de recherche allemands et promue par le fabricant de l'érénumab.
- Étaient éligibles à cette étude, les personnes âgées de 18 à 65 ans qui souffraient de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins un an et qui comptabilisaient un minimum de 4 jours de migraine par mois. Les patients qui n'avaient encore jamais pris de médicaments en prophylaxie de la migraine pouvaient participer à l'étude, de même que les patients chez lesquels un traitement par métoprolol, propranolol, amitriptyline ou flunarazine avait échoué ou n'était pas indiqué. Ils ne pouvaient cependant pas avoir pris antérieurement de topiramate, valproate, toxine botulique ou antagoniste des récepteurs du peptide relié au gène calcitonine (CGRP). Parmi les autres critères d'exclusion, citons entre autres un antécédent de maladie cardio-vasculaire sévère, de trouble psychiatrique majeur (p. ex. schizophrénie) et d'idéation/comportement suicidaire.
- Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients qui arrêtait le traitement par érénumab (administré par voie sous-cutanée, toutes les quatre semaines, à la dose de 70 ou 140 mg) ou par topiramate per os (dose d'attaque de 25 mg/j, progressivement augmentée à une posologie de 50 à 100 mg/j sur un maximum de 6 semaines) pendant la durée de l'étude en double aveugle (24 semaines). Le critère d'évaluation secondaire était le pourcentage de patients présentant une réponse, définie comme une diminution de ≥ 50 % du nombre de jours de migraine par mois au cours des trois derniers mois.

## Les résultats en bref

- L'étude a inclus 777 patients (86 % de femmes, âge moyen de 41 ans) ayant en moyenne 10,4 jours de migraine (11 % ≥ 15) par mois. Près de 6 participants sur 10 (59 %) n'avaient encore jamais pris d'antimigraineux prophylactiques auparavant.
- Le risque d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables (critère d'évaluation primaire) était considérablement plus élevé avec le topiramate (39 %) qu'avec l'érénumab (11 %). Le premier motif d'arrêt était les paresthésies pour le topiramate (10 %), et la fatigue pour l'érénumab (2 %). Les patients ont également été plus nombreux à déclarer des effets indésirables dans le groupe topiramate que dans le groupe érénumab. Les effets indésirables graves ont été rares dans les deux groupes, et aucun décès n'est survenu.
- L'érénumab a produit une réponse thérapeutique (critère d'évaluation secondaire) chez plus de participants que le topiramate : 55 % *vs* 31 % des patients ont atteint ce critère d'évaluation au cours des trois derniers mois de l'étude.

## Limites de l'étude

- Le nombre de patients ayant arrêté le traitement par topiramate en raison d'effets indésirables (critère d'évaluation primaire de cette étude) s'est élevé à 39 %, soit plus de deux fois plus que les 18 % que les auteurs avaient émis en hypothèse au moment du calcul de la taille de l'échantillon sur la base d'une étude antérieure. La possibilité d'augmenter progressivement la dose de topiramate sur un maximum de 6 semaines et l'interdiction de diminuer la dose pendant l'étude peuvent avoir joué un rôle. Dans la pratique, le médecin déterminera en effet la dose optimale sur la base de la réponse clinique et des effets indésirables

du médicament, selon les recommandations du RCP.
- La limitation de la dose maximale autorisée à 100 mg peut, selon les auteurs de l'étude, avoir contribué au niveau plus faible de réponse thérapeutique (critère d'évaluation secondaire) sous topiramate que sous érénumab. Dans la pratique, certains patients peuvent bénéficier d'une dose supérieure (jusqu'à 200 mg/j) et les études cliniques ont déjà permis de constater une relation dose-réponse positive[3] (bien qu'une dose journalière de 50 mg puisse déjà suffire chez certains patients).
- La mise en aveugle a vraisemblablement été levée chez une partie des patients, du fait que les paresthésies sont un effet indésirable reconnaissable du topiramate et que les patients avaient reçu des informations sur les effets indésirables potentiels du traitement à l'étude. Des paresthésies sont survenues chez 10 % des patients du groupe topiramate, constituant le motif le plus fréquent d'arrêt du traitement. D'autre part, 4 % des patients du groupe érénumab ont également fait état de paresthésies, vraisemblablement dans le cadre d'un effet nocebo.
- Dans cet article, les auteurs ne fournissent aucune information concernant l'utilisation d'un traitement de crise pendant l'étude, bien que ce dernier ait été prévu dans le protocole de l'étude. Une différence d'utilisation du traitement de crise entre les deux groupes peut produire une vision tronquée de l'efficacité du traitement prophylactique.
- Il est difficile de quantifier l'effet du traitement à l'étude, faute de groupe placebo permettant une comparaison des résultats.

### Commentaire du CBIP

- Le Guide de pratique clinique belge pour la Prise en charge de la migraine (2013) considère les β-bloquants métoprolol et propranolol comme premier choix dans le traitement préventif de la migraine et n'envisage le topiramate qu'en cas de contre-indication aux β-bloquants. Au moment de la publication du Guide de pratique clinique belge, il n'était pas encore question de la classe des anti-CGRP [cf. Répertoire 10.9.2, Folia d'août 2021 et Folia d'avril 2023]. Or, ceux-ci offrent de nouvelles possibilités pour les patients chez qui les autres traitements prophylactiques ne sont pas envisageables ou ne sont pas assez efficaces.
- Le topiramate doit être administré avec prudence chez les jeunes femmes et il est contre-indiqué pour la prophylaxie de la migraine chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace [cf. Folia d'avril 2023]. De même, les anticorps monoclonaux seront de préférence évités pendant la grossesse, à titre de précaution au vu du manque de données chez l'humain [cf. Répertoire 10.9.2.2].
- Les auteurs de cette RCT comparative directe concluent que l'érénumab est mieux toléré et plus efficace que le topiramate. Ils ont cependant étudié une population sélectionnée de patients souffrant de migraine très sévère (en moyenne 10 jours de migraine par mois). Qui plus est, 6 patients sur 10 n'avaient encore jamais pris de traitement prophylactique auparavant. Ce qui est étonnamment peu pour une population dont la migraine présente un tel degré de sévérité. En outre, la recommandation belge (2013) préconise de commencer par essayer un bêta-bloquant (cf. supra). Dans notre pays, les anticorps monoclonaux anti-CGRP ne sont remboursés qu'après l'échec d'au moins trois autres traitements prophylactiques (dont le topiramate) ou en cas d'inéligibilité à d'autres traitements [cf. Folia d'août 2021] ; le topiramate n'est remboursé que pour les patients présentant une réponse insuffisante ou des contre-indications au propranolol (situation à la date du 01/05/2023).
- Il se peut que le schéma de titration strict du topiramate ait joué un rôle dans l'important taux d'abandon dans ce groupe. Une étude pragmatique, dans laquelle l'augmentation de la posologie est davantage ciblée sur le patient, s'impose.
- L'efficacité plus limitée du topiramate, par rapport à l'érénumab, ne peut par ailleurs pas être considérée indépendamment du plus grand nombre d'arrêts de traitement dans le groupe topiramate. En effet, les patients ne pouvaient pas recevoir d'autre traitement prophylactique pendant l'étude en double aveugle. Les patients qui avaient arrêté le traitement à l'étude ont également été inclus dans l'analyse d'efficacité pour les trois derniers mois (analyse en intention de traiter). Cette inclusion peut avoir entraîné une sous-estimation de l'effet du topiramate.
- Outre le profil risque-bénéfice, le mode d'administration différent (injection mensuelle pour l'érénumab et prise orale journalière pour le topiramate) et le coût (l'érénumab est beaucoup plus cher) interviennent aussi dans le choix entre l'érénumab et le topiramate.
- Par ailleurs, cette étude ne répond pas à une question importante, à savoir l'innocuité des anticorps monoclonaux anti-CGRP (et, par extension, de tous les produits analogues) chez les patients atteints de graves maladies cardio-vasculaires, compte tenu du risque théorique d'effet vasoconstricteur. Les patients atteints de graves maladies cardio-vasculaires ont en effet été exclus de cette étude (de même que des études contrôlées par placebo portant sur les anticorps monoclonaux). Les patients atteints d'affections psychiatriques ont, eux aussi, été exclus de l'étude. Les études post-commercialisation doivent apporter plus de clarté sur l'efficacité et l'innocuité des anticorps monoclonaux anti-CGRP dans ces populations.
- Pour en savoir plus sur les effets indésirables des deux médicaments, voir la rubrique 10.9.2. du Répertoire.
- Cette première étude comparative directe entre les nouveaux antimigraineux prophylactiques est intéressante, mais il est trop tôt pour adapter la prise en charge en fonction de ses résultats. La tenue d'études indépendantes est vivement souhaitable.

## Noms des spécialités

- Érénumab : Aimovig® (cf. Répertoire)
- Topiramate : Topamax® ; Topiramate (cf. Répertoire)

## Sources

**1** Schwarz EP. Nieuwe geneesmiddelen voor migraineprofylaxe. Steeds minder een hoofdpijndossier.Geneesmiddelenbulletin 2022;56:1-8.

**2** Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia. 2021 Nov 7:3331024211053571. doi: 10.1177/03331024211053571.

**3** Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. (2015) A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS ONE 10(7): e0130733. doi:10.1371/journal. pone.0130733

Actualités

## Le Répertoire “édition 2023”: mise à jour des derniers chapitres

Depuis l'année dernière, la révision annuelle du Répertoire se fait plus progressivement, en plusieurs étapes réparties sur l’année.

Les deux premières séries de chapitres ont déjà été révisées et publiées en ligne en janvier et mars 2023. C’est aujourd’hui le tour de la troisième et dernière série, à savoir les chapitres: **Introduction, Sang et coagulation, Système respiratoire, Gynéco-obstétrique, Système nerveux, Oto-rhino-laryngologie, Médicaments divers**.

Les textes de ces chapitres ont été mis à jour, comme chaque année, avec l'aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l’Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

Nous remercions les experts qui nous ont fait part de leurs commentaires pour cette édition du Répertoire. Leurs noms figurent ci-dessous et dans l’Introduction au Répertoire sur notre site web.

Actualités

## Donnez votre avis: enquête de l'AFMPS sur le kétoprofène en gel

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a lancé le 19 juin une enquête auprès des prescripteurs et des pharmaciens sur le kétoprofène en gel (Fastum® 2,5% gel). Les réponses seront utilisées pour évaluer le niveau de connaissance de certains risques associés au Fastum 2,5% gel et pour améliorer la communication des risques vers les professionnels de la santé et vers les patients.

Pour plus d'infos : communiqué de l'AFMPS du 19/06/23.

Pour participez à l'enquête, cliquez ici.

Nouveautés médicaments

# Nouveautés médicaments juin 2023

**Nouveautés en première ligne**
- norgestimate + éthinylestradiol (Cibel®): contraception féminine

**Nouveautés en médecine spécialisée**
- imlifidase (Idefirix®▼) : désimmunisation en prévision d'une greffe rénale
- lumasiran (Oxlumo®▼) : hyperoxalurie primitive de type 1

**Nouveautés en oncologie**
- trastuzumab déruxtécan (Enhertu®▼ ) : cancer du sein et de l'estomac

**Nouveautés homéopathiques**
- Calmedoron® : troubles de l'endormissement et nervosité

**Retours sur le marché**
- disulfirame: matière première disponible pour préparation magistrale
- propranolol à libération modifiée 80 mg (Propranolol Teva®) : angor, hypertension artérielle, prohylaxie migraine et tremblement essentiel

**Nouvelles indications**
- upadacitinib (Rinvoq®▼ ): maladie de Crohn

**Arrêts de commercialisation**
- codéine sirop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeine®)
- tipranavir (Aptivus®)

**Interruptions de commercialisation**
- buprénorphine injectable (Temgesic® inj.)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois de juin prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 2 juin. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juillet.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 23 juin.

## Nouveautés en première ligne

### norgestimate + éthinylestradiol (Cibel®)

La spécialité **Cibel®** (chapitre 6.2.1.1) est une association estroprogestative monophasique de deuxième génération associant l'**éthinylestradiol** au dosage de **35µg** et le **norgestimate**, un progestatif de deuxième génération. Cette association a déjà été commercialisée en Belgique pendant de nombreuses années sous un autre nom de spécialité (Cilest®).
Elle a pour indication la **contraception féminine** (synthèse du RCP).
Son profil d'innocuité est celui des associations estroprogestatives.[1]
Toutes les associations estroprogestatives augmentent le risque de thromboembolie veineuse, mais selon plusieurs études et une évaluation de l'EMA, le risque est moindre avec les associations de 2ème génération (contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate) par rapport aux progestatifs de 3ème et 4ème génération (voir Folia décembre 2020 et check-list pour la prescription).[2,3]
Le guideline du NHG considère que cette association pourrait être un 2ème choix après une association éthinylestradiol +

lévonorgestrel.[3]
**Commentaire du CBIP**
L'association éthinylestradiol + norgestimate est une option supplémentaire mais coûteuse pour les femmes souhaitant une contraception hormonale combinée. Son **profil d'innocuité** est comparable à celui des associations contenant du lévonorgestrel, qui sont les associations estroprogestatives **les moins à risque de thromboembolie veineuse**.

**Posologie** : 1 comprimé par jour pendant 21 jours suivis d'une pause de 7 jours (schéma 21 +7)

**Coût** : 77,31€ pour 13 mois de traitement, remboursé en J

## Nouveautés en médecine spécialisée

### imlifidase (Idefirix®▼)

**L'imlifidase (Idefirix®▼**, chapitre 12.3.1.5., médicament orphelin, solution pour perfusion, usage hospitalier) a pour indication le traitement de **désimmunisation** des patients adultes hyperimmunisés **en prévision d'une transplantation rénale** ayant un crossmatch positif contre un greffon disponible de donneur décédé (synthèse du RCP).[1]
Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

**Coût :** 146 434€, remboursé en a !

### lumasiran (Oxlumo®▼)

**Le lumasiran** (**Oxlumo▼**, chapitre 20.3, médicament orphelin, usage hospitalier, solution pour injection sous-cutanée) est un **petit ARN interférent** qui a pour indication le traitement de **l'hyperoxalurie primitive de type 1** (synthèse du RCP).
L'hyperoxalurie a pour conséquences la formation de lithiases rénales, l'altération de la fonction rénale et l'oxalose systémique (atteinte os, yeux, cœur, artères et nerfs périphériques).[1]
Le lumasiran semble **efficace pour diminuer les taux d'oxalates**, mais son **effet à plus long terme**, notamment sur la prévention de l'insuffisance rénale ou de l'oxalose systémique n'est **pas connu**. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements.[2,3]

**Posologie** : une dose par mois pendant 3 mois, puis une dose tous les 3 mois (voir RCP)

**Coût :** 50 565€, remboursé en a !

## Nouveautés en oncologie

### trastuzumab déruxtécan (Enhertu®▼ )

Le **trastuzumab déruxtécan** (Enhertu®▼ , chapitre 13.2.1, usage hospitalier, solution pour perfusion intraveineuse) est l'association d'un **anticorps monoclonal** (trastuzumab, ciblant le récepteur HER-2) et d'un **cytotoxique** (déruxtécan, un inhibiteur de topo-isomérase 1). Le trastuzumab existait déjà, seul ou en association avec un cytotoxique (emtansine). Cette association a pour indication le traitement en monothérapie de **certains cancers du sein avancés ou métastatiques** et du **cancer de l'estomac avancé** (synthèse du RCP).
Le trastuzumab déruxtécan a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.
Il expose à un risque de pneumopathie interstitielle et de pneumopathie inflammatoire (y compris des décès), des neutropénies sévères et une diminution de la fraction d'éjection cardiaque.
Son profil d'innocuité est celui du trastuzumab et des inhibiteurs de la topo-isomérase 1.[1-5]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé, en particulier en prévention du risque de pneumopathie interstitielle et d'erreur par confusion avec le trastuzumab et le trastuzumab emtansine.

**Coût :** environ 1696€ pour un flacon, remboursé en a ! à partir du 1er juillet 2023.

## Médicaments homéopathiques

### Calmedoron®

**Calmedoron®** (chapitre 20.4) est un médicament **homéopathique** ayant pour indication le soulagement des **difficultés d'endormissement** et de la **nervosité** (synthèse du RCP).[1]
Il n'existe à l'heure actuelle **aucune preuve valable d'efficacité** des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques. La **prise en charge de l'insomnie** est en premier lieu **non-médicamenteuse**, a fortiori chez les enfants (voir Folia juin 2019).

**Coût** : 10,99€ pour 10 gr

## Retours sur le marché

### disulfirame

Nous avons mentionné en avril le retrait du marché de la spécialité Antabuse® utilisée pour la prise en charge du sevrage éthylique. L'APB a mentionné sur son site que la **matière première disulfirame** est **de nouveau disponible**. La matière première ne semble pas affectée par le problème d'impuretés (NDEA) ayant motivé le retrait de la spécialité.
Pour les pharmaciens, il est préférable de **commander directement auprès du fournisseur**. Il semble que tous les grossistes n'aient pas encore été approvisionnés.
La posologie en début de traitement est de 200 à 400 mg 2 fois par jour pendant 2 à 3 jours, et ensuite 100 à 200 mg une fois par jour.
**Préparation magistrale**
Rp/Disulfirame x mg pf 1 gélule
Dt x gélules (maximum 60 pour avoir droit au remboursement).
**Coût** : 36,26€ pour 60 gélules (7,38€ pour le patient, ou 1,92€ pour les patients BIM)

### propranolol à libération modifiée 80 mg (Propranolol Teva®)

Le **propranolol** à libération modifiée au dosage de **80 mg** est **de retour sur le marché**.
Il a pour indication l'angor, l'hypertension artérielle, la prévention des crises de migraine et le tremblement essentiel. Le propranolol en comprimés (à libération normale ou modifiée) existe aussi aux dosages de 10, 40 et 160mg, avec des indications supplémentaires (voir chapitre 1.5. et les RCP).

## Nouvelles indications

### upadacitinib (Rinvoq®▼ )

L'**upadacitinib** (Rinvoq®▼ chapitre 12.3.2.5, administration orale), un inhibiteur des JAK , a reçu une **nouvelle indication** pour le traitement de la **maladie de Crohn** active **modérée à sévère** chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou biologique (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indications la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale, la dermatite atopique et la colite ulcéreuse.[1]
Chez des adultes présentant une maladie de Crohn modérée à sévère en échec de traitement avec au moins un traitement conventionnel ou biologique, l'upadacitinib s'est avéré **supérieur au placebo** pour obtenir une **rémission clinique et endoscopique** à 12 et 52 semaines.
Les données de sécurité pour l'upadacitinib dans la maladie de Crohn sont similaires à celles recueillies dans ses autres indications.[2,3]
Ces résultats sont à mettre en balance avec le profil d'innocuité des anti-JAK, qui exposent à des **effets indésirables**

**potentiellement graves**(voir chapitre 12.3.2.5. et Folia décembre 2022).
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.

**Efficacité**

- L'upadacitinib a été évalué dans 2 études d'induction (U-EXCEL et U-EXCEED) et une étude d'entretien (U-ENDURE).
- Dans les 2 études d'induction, les 1021 patients adultes (18-75 ans) présentaient une maladie de Crohn modérée à sévère en échec de traitement avec au moins un traitement conventionnel ou biologique. L'utilisation concomitante de corticostéroïdes (30% des patients) ou de méthotrexate (15-30% des patients) était autorisée.
- Les critères d'évaluation primaires étaient la rémission clinique et endoscopique.
- Après 12 semaines de traitement, les patients sous upadacitinib 45 mg présentaient plus de rémission clinique et endoscopique que ceux sous placebo (résultats statistiquement significatifs).
  - Rémission clinique : 49,5% vs 29,1% (U-EXCEL) et 38,9% vs 21,1% (U-EXCEED)
  - Rémission endoscopique : 45,5% vs 13,1% % (U-EXCEL) et 34,6% vs 3,5% (U-EXCEED).
- Les patients ayant répondu au traitement d'induction ont été randomisés pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg, 30 mg ou un placebo pendant 52 semaines (étude U-ENDURE).
- Après 52 semaines, les patients sous upadacitinib 15 mg ou 30 mg présentaient plus de rémission clinique et endoscopique que ceux sous placebo (résultats statistiquement significatifs).
  - Rémission clinique : 37,3% vs 47,6% vs 15,1%
  - Rémission endoscopique : 27,6% vs 40,1% vs 7,3%
- Les effets indésirables dose-dépendants rapportés dans ces études correspondaient au profil d'innocuité connu de l'upadacitinib.[2,3]

**Posologie**: 45 mg 1x p.j. pendant 12 semaines puis 15 à 30 mg 1x p.j. en fonction des caractéristiques du patient (voir RCP)
**Coût**: 2626,65 à 4282,63€ pour 3 mois de traitement, selon le dosage, non remboursé pour l'indication maladie de Crohn au 1er juin 2023.

## 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.

### codéine sirop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeine®)

La codéine sous forme de sirop au dosage de 4,5 mg/5 ml utilisée comme antitussif n'est plus commercialisée. Il reste d'autres spécialités avec une dosage différent.

### tipranavir (Aptivus®)

Le tipranavir, utilisé dans le VIH, n'est plus commercialisé. D'autres inhibiteurs de protéase sont disponibles.

## Interruptions de commercialisation

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire:
Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle:
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

### buprénorphine injectable (Temgesic® inj. )

La **buprénorphine injectable utilisée en cas de douleur** modérée à sévère est en **interruption de commercialisation**. Les formes

sublinguales et transdermiques de buprénorphine ou d'autres morphiniques injectables sont disponibles : méthadone, morphine par voie parentérale, oxycodone, péthidine et tramadol.
Ceci ne concerne pas les spécialités à libération modifiée ayant pour indication la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

## Sources

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

## Sources spécifiques

### iImlifidase

1 Idefirix®- Résumé des Caractéristiques du Produit

### lumasiran

1 Hyperoxalurie primitive. Orphanet (consulté le 5 juin 2023)
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=416
2 Oxlumo®- Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Lumasiran (Oxlumo°) et hyperoxalurie primitive de type 1. En 2021, encore trop peu évalué sur les symptômes cliniques de la maladie. Rev Prescrire 2021 ; 41 (457) : 811-812

### trastuzumab déruxtécan

1 Enhertu®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022; 386:1143-1154. DOI:10.1056/NEJMoa2115022
3 Trastuzumab déruxtécan (Enhertu°) et cancer du sein HER-2 positif métastasé, après plusieurs échecs. Un effet incertain sur la survie, et des pneumopathies interstitielles parfois mortelles. Rev Prescrire 2022 ; 42 (464) : 411
4 Trastuzumab deruxtecan for breast cancer. Aust Prescr 2022;45:146. DOI: 10.18773/austprescr.2022.043
5 Med Lett Drugs Ther. 2023 Apr 3;65(1673):e60-1 doi: 10.58347/tml.2023.1673f

### Calmedoron

1 Calmedoron®- Résumé des Caractéristiques du Produit

### Upadacitinib

1 Rinvoq®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Rinvoq-Assessment Report Variation_EMA_February 2023
3 N Engl J Med 2023;388:1966-80. DOI:10.1056/NEJMoa2212728

Pharmacovigilance

## Intoxications involontaires au paracétamol

L'hépatotoxicité du paracétamol en cas d'intoxication aiguë est bien connue. Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 gram, chez l'enfant à partir de 150 mg/kg. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'**utilisation chronique** de la dose journalière maximale habituelle (4 g). Voir aussi Répertoire chapitre 8.2.1.).

Même si le risque d'intoxication par le paracétamol est bien connu, le nombre de cas d'intoxications rapportées en Belgique reste **très élevé**. Ainsi, selon le rapport annuel du Centre Antipoisons de l'année 2021[1], le paracétamol est le médicament pour lequel le nombre d'appels après exposition à un médicament est le plus élevé (n= 2 208) et ce chiffre est en **augmentation de 17,0%** par rapport à l'année précédente. Le Centre Antipoisons mentionne explicitement qu'en 2021 une forte augmentation des empoisonnements a été remarquée.

Une des causes possibles de surdosage est la **prise concomitante de plusieurs spécialités contenant du paracétamol sans que le patient se rende compte** que ces spécialités contiennent du paracétamol. Il s'agit par exemple de monospécialités portant des noms différents (par exemple un nom de marque et un générique). Il existe aussi beaucoup d'associations qui contiennent du paracétamol. Les patients ne connaissent pas toujours la composition de ces associations et ne sont donc pas conscients qu'elles contiennent du paracétamol.
**Pas moins de 40 spécialités différentes** contenant du paracétamol (seul ou en association) sont commercialisées en Belgique à la date du 20 juin 2023.

A titre d'exemple, le centre belge de pharmacovigilance a été récemment informé par une pharmacienne du cas d'un patient atteint de lumbago qui a expliqué prendre du Dafalgan® et du paracétamol sans savoir qu'il prenait deux fois du paracétamol.

En octobre 2021, l'Agence française du médicament (ANSM) a publié un communiqué[2] à destination du public relatif au bon usage du paracétamol dans lequel elle attire l'attention sur le paracétamol « caché » et insiste sur la nécessité de vérifier sur les boîtes la composition en substance(s) active(s).

**En pratique**, le message dans les Folia de mai 2018 reste d'application : « *Avec les médicaments contre la fièvre et la douleur, il convient aussi d'être particulièrement attentif à la posologie car, vu le nombre de préparations similaires (souvent de délivrance libre), des dosages ou des combinaisons inappropriés sont parfois utilisés par méconnaissance de leur composition correcte par l'utilisateur*. ». Cette recommandation concerne le paracétamol mais aussi d'autres médicaments, comme l'ibuprofène.

### Sources spécifiques

1 Centre Antipoisons. Rapport annuel (2021). Lien direct vers Rapport d'Activité 2021 et une infographie synthétique.
2 ANSM. Savez-vous bien utiliser le paracétamol contre la douleur et la fièvre ?Communiqué de 18/10/2021.

### Noms de spécialités (situation au 20/06/23):

- Paracétamol : Algostase Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Pandadol®, Paracetamol, Perdolan®, Pe-Tam®, Croix Blanche Mono® (voir Répertoire)
- Paracétamol + caféine : Algostase®, Antigriphine®, Dafalgan Plus Caffeine®, Lonarid N®, Mann®, Panadol Plus®, Croix Blanche® (voir Répertoire)
- Paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine : Excedryn®, Perdolan Compositum®, Troc® (voirRépertoire)
- Paracétamol + acide acétylsalicylique + acide ascorbique : Afebryl® (voirRépertoire)
- Paracétamol + ibuprofène : Combogesic®, Nuralgan® (voir Répertoire)
- Paracétamol 500 mg + codéine 30 mg : Algocod®, Dafalgan Codeine®, Paracetamol / codeine Teva® (voirRépertoire)
- Paracétamol 1 000 mg + codéine 60 mg : Paracetamol / Codeine Teva® (voirRépertoire)
- Paracétamol + tramadol : Algotra®, Tramadol / Paracetamol, Zaldiar® (voir Répertoire)
- Paracétamol + codéine + caféine : Nevrine Codeine® (voir Répertoire)
- Paracétamol + chlorphénamine : Rhinofebryl® (voir Répertoire)
- Paracétamol + pseudoéphédrine : Parasineg®, Sinutab®, Therafixx-CapitaNasal® (voir Répertoire)

**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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

**Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.