

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE 2023

FOCUS

Usage rationnel des antibiotiques pour le traitement de première ligne des infections aiguës des voies respiratoires

Comment évolue la consommation d'antibiotiques en Belgique ? Comment traiter la douleur dans l'otite moyenne aiguë chez l'enfant ? Que dit le guideline révisé du WOREL sur le traitement de la rhinosinusite aiguë ? Nous vous l'apprenons dans cet article.

Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) dans la COVID-19 : profil d'efficacité dans le contexte actuel

Une méta-analyse du KCE montre un effet protecteur du nirmatrelvir + ritonavir contre le décès et l'hospitalisation liés à la COVID-19. Un grand nombre de patients doivent être traités pour éviter un seul évènement grave. Le risque très élevé d'interactions médicamenteuses et le coût élevé pour la communauté sont des aspects à prendre en compte.

LU POUR VOUS

Pharmacothérapies dans le trouble de la personnalité borderline

Selon une *Cochrane Review*, aucun médicament ne permet d'améliorer les symptômes de base du trouble de la personnalité borderline.

ACTUALITÉS

In memoriam: Marc Bogaert

Grande figure du CBIP dont il fut l'un des membres fondateurs, le Professeur Marc Bogaert est décédé le 5 novembre 2023 à l'âge de 86 ans.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- bibrocathol pommade ophtalmique (Bibrocathol-POS®)

Nouveautés en médecine spécialisée

- citrate de potassium + hydrogénocarbonate de potassium (Sibnaya®)
- deucravacitinib (Sotyktu®▼)
- ravulizumab (Ultomiris®▼)

Nouveautés en oncologie

- rélugolix (Orgovyx®▼)
- tafasitamab (Minjuvi®▼)
- tébentafusp (Kimmtrak®▼)

Retours sur le marché

- érythromycine + benzoyl peroxyde gel (Benzadermine®)

Remboursements

- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

- vaccin contre le zona (Shingrix®)

Arrêts de commercialisation

- acide borique (Vaseline Boriquée®)
- baloxavir (Xofluza®)
- efavirenz (Stocrin®)
- hydrocortisone inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)
- Klean-Prep®
- mizolastine (Mizollen®)

PHARMACOVIGILANCE

Vasoconstricteurs oraux déconseillés dans la rhinite selon l'ANSM

Les autorités sanitaires françaises déconseillent formellement les vasoconstricteurs oraux. Ces médicaments peuvent provoquer, dans de rares cas, des effets indésirables très graves et il n'y a pas de consensus concernant leur efficacité. Le CBIP soutient depuis des années que leur rapport bénéfice/risque est négatif.

Usage rationnel des antibiotiques pour le traitement de première ligne des infections aiguës des voies respiratoires

C'est l'automne, le moment idéal pour rappeler l'importance d'un usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires. Les messages généraux des précédents articles Folia à ce sujet (traditionnellement abordé dans les numéros d'octobre ou de novembre) restent d'actualité.

Trois sujets sont abordés dans cet article:

- La **consommation d'antibiotiques en Belgique** a nettement diminué depuis 2015, mais reste élevée par rapport aux Pays-Bas et à d'autres pays européens. La consommation de quinolones reste élevée, malgré la restriction des conditions de remboursement en 2018.
- Une *Cochrane Review* sur **le traitement de la douleur chez les enfants souffrant d'une otite moyenne aiguë** conclut que le paracétamol et l'ibuprofène sont tous deux efficaces pour calmer la douleur à l'oreille 48 heures après la prise. Les preuves sont insuffisantes pour se prononcer sur la différence d'efficacité entre l'ibuprofène et le paracétamol. Il en va de même pour la comparaison entre l'association paracétamol + ibuprofène et le paracétamol en monothérapie.
- Le **guideline révisé du WOREL sur le traitement de la rhinosinusite aiguë** souligne que dans le traitement de la rhinosinusite aiguë, le paracétamol est le premier choix pour traiter la douleur et la fièvre, l'ibuprofène étant une alternative. Une antibiothérapie est seulement recommandée dans les cas graves. Dans ce cas, le choix des antibiotiques sera fonction des recommandations du guide BAPCOC.

Consommation actuelle d'antibiotiques en Belgique

Tendances

À la fin des années 1990, la Belgique faisait partie des trois plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe. Le recours excessif aux antibiotiques accroît la résistance aux antibiotiques, ce qui suscite de vives inquiétudes dans le monde entier. Depuis 2000, des campagnes de sensibilisation à l'échelle nationale sont donc menées pour promouvoir le bon usage des antibiotiques.

Les données de l'AIM (Agence InterMutualiste, voir Plus d'infos) révèlent que la consommation d'antibiotiques a nettement diminué depuis 2015¹.

Entre juillet 2020 et juin 2021, une baisse remarquable de la consommation d'antibiotiques a été observée en Belgique, très probablement influencée par la pandémie de COVID. L'année suivante, la consommation est repartie à la hausse pour retrouver les niveaux de 2019-2020.

L'Atlas AIM fournit des données sur la consommation d'antibiotiques concernant la pratique ambulatoire, à savoir les antibiotiques délivrés en officine publique. Ceux-ci représentent le plus gros volume de consommation d'antibiotiques. Les antibiotiques délivrés en milieu hospitalier n'ont pas été pris en compte.

L'Atlas AIM utilise plusieurs méthodes pour visualiser la consommation d'antibiotiques, notamment le nombre de doses moyennes journalières (DDD, pour l'explication de ce terme, voir Folia d'avril 2006), le nombre de traitements initiés et le nombre de personnes traitées pour 1 000 personnes par jour, ainsi que le nombre de traitements pour 1 000 contacts de médecins généralistes par jour.

Le nombre de doses moyennes journalières (DDD) pour 1 000 personnes par jour était de 17,69 en 2019-2020, a diminué à 14,26 en 2020-2021, puis a de nouveau augmenté pour atteindre **17,97 en 2021-2022**.

Le nombre de patients recevant un traitement pour 1 000 assurés par jour était de 0,88 en 2019-2020, est tombé à 0,71 en 2020-2021, puis est remonté à 0,89 en 2021-2022.

Par rapport aux Pays-Bas, la consommation d'antibiotiques en Belgique reste élevée. Aux Pays-Bas, la consommation d'antibiotiques est environ deux fois moins importante qu'en Belgique. Au niveau européen, la Belgique se classe au 10e rang, dépassant la moyenne européenne de 15 DDD par 1 000 personnes par jour.

Impact des mesures de remboursement belges sur la consommation des quinolones et la résistance aux antibiotiques

L'importante consommation de quinolones, groupe d'antibiotiques à large spectre, reste particulièrement préoccupante et pose un problème en raison de leurs effets indésirables fréquents et parfois très graves et du risque de résistance aux antibiotiques (voir le

Répertoire, chapitre 11.1.5. Quinolones).

Le 1er mai 2018, l'INAMI a donc restreint les conditions de remboursement des quinolones, leur remboursement étant limité à certaines infections spécifiques ou à de graves pathologies sous-jacentes.

Selon les chiffres de l'APB (Association pharmaceutique belge), cela a entraîné une **forte diminution de la consommation de quinolones remboursées**, avec une baisse d'environ 75% au cours de la première année suivant l'introduction des mesures. **On a toutefois observé une augmentation de la consommation de quinolones non remboursées**. Environ 64% des quinolones délivrées ne sont pas remboursées au cours de la période mesurée de mai 2020 à avril 2021. **Globalement, la consommation totale de quinolones a diminué d'un tiers entre 2016 et 2021.**

En résumé : ces mesures ont permis de réduire la consommation de quinolones, mais pour éviter toute utilisation superflue et pour prévenir l'antibiorésistance, des mesures supplémentaires restent nécessaires. Par exemple, la formation des professionnels de santé, l'utilisation d'indicateurs de qualité, une plus grande transparence en matière de consommation d'antibiotiques et la sensibilisation des patients². Selon la BAPCOC, les quinolones n'ont qu'une place très limitée dans les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, leur utilisation devant être réservée aux infections compliquées ou, dans les infections respiratoires, aux patients présentant une allergie avérée à la pénicilline de type 1 (voir le Répertoire, chapitre 11.1.5. Quinolones).

Pour des informations plus détaillées et pour apprendre à utiliser les antibiotiques de manière raisonnée dans les infections respiratoires, nous vous recommandons l'e-learning suivant : « **Antibiothérapie des infections des voies respiratoires ? Le guide BAPCOC, une aide précieuse** ».

Ce module vous apprend :

- quelques principes de base concernant le bon usage des antibiotiques
- où trouver les recommandations sur les infections des voies respiratoires dans le guide BAPCOC
- comment appliquer ces connaissances dans la pratique.

Paracétamol ou AINS, en monothérapie ou en association, pour calmer la douleur en cas d'otite moyenne aiguë chez l'enfant

Un traitement antalgique adéquat constitue la base de la prise en charge d'une otite moyenne aiguë chez l'enfant.

Les antibiotiques ne sont généralement pas recommandés dans le traitement de l'otite moyenne aiguë, sauf dans certaines situations spécifiques, telles que l'otite moyenne aiguë bilatérale chez les enfants de moins de 2 ans et en cas d'écoulement dû à la perforation spontanée du tympan. Dans ces situations spécifiques, une antibiothérapie peut être envisagée en raison d'un effet positif limité sur la durée de la douleur et de la fièvre (voir Plus d'infos).

Incidence de la douleur et de la fièvre après deux à sept jours :

- chez les enfants de moins de 2 ans atteints d'otite moyenne bilatérale : 55% dans le groupe placebo contre 30% dans le groupe sous antibiothérapie, avec un NST de 4.
- chez les enfants présentant un écoulement de l'oreille : 60% dans le groupe placebo et 24% dans le groupe sous antibiothérapie, avec un NST de 3.

Après 7 à 10 jours, l'antibiotique n'avait plus d'effet significatif dans ces cas³.

Les antibiotiques oraux peuvent être indiqués en cas de risque élevé de complications (nourrissons de moins de 6 mois, présence d'anomalies anatomiques dans la zone ORL, antécédents de chirurgie de l'oreille (sauf les aérateurs transtympaniques), et immunodépression), de symptômes graves ou d'amélioration insuffisante après 3 jours de traitement au paracétamol (voir BAPCOC). Une *Cochrane Review* récemment mise à jour et publiée, a analysé les données (études incluses jusqu'en mai 2023) ayant comparé l'efficacité du paracétamol ou des AINS, en monothérapie ou combinés, à un placebo pour calmer la douleur dans l'otite moyenne aiguë chez l'enfant⁴.

Conception de l'étude

La *Cochrane Review* a examiné les études contrôlées randomisées (RCT) ayant évalué l'efficacité du paracétamol et des AINS, en monothérapie ou en association, pour calmer la douleur chez les enfants souffrant d'une otite moyenne aiguë. Les études portaient sur des enfants âgés de 6 mois à 16 ans. Les critères d'évaluation primaires étaient le pourcentage d'enfants souffrant de douleurs à l'oreille à différents moments (24 heures après l'inclusion, 48 à 72 heures, 4 à 7 jours) et les effets indésirables liés à l'utilisation du paracétamol ou des AINS.

Résultats en bref

Il ressort des quatre RCT incluses (n=411) que les preuves d'efficacité du paracétamol ou des AINS, en monothérapie ou combinés,

pour soulager la douleur chez les enfants souffrant d'une otite moyenne aiguë, sont limitées. Comparés à un placebo, le paracétamol et l'ibuprofène s'avéraient plus efficaces pour réduire la douleur après 48 heures, même si les preuves à l'appui étaient de faible qualité. Selon la Cochrane Review, il n'était pas possible de se prononcer sur l'efficacité de l'ibuprofène par rapport au paracétamol en raison des limites méthodologiques des études. Il n'a pas non plus été possible de se prononcer sur l'efficacité de l'association paracétamol + ibuprofène par rapport au paracétamol en monothérapie, la population étudiée étant trop réduite.

Paracétamol ou ibuprofène versus placebo : le paracétamol était plus efficace pour soulager la douleur après 48 heures (n=1 ; 10% contre 25% des enfants présentant des douleurs ; RR 0,38, IC à 95% de 0,17 à 0,85 ; NNT de 7 ; sur la base de preuves à faible degré de certitude). L'ibuprofène s'avérait aussi plus efficace que le placebo (n=1 ; 7% contre 25% des enfants présentant des douleurs ; RR 0,28, IC à 95% de 0,11 à 0,70 ; NNT de 6 ; sur la base de preuves à faible degré de certitude).

Paracétamol versus ibuprofène : l'ibuprofène n'était pas plus efficace que le paracétamol pour soulager la douleur après 48 à 72 heures (n=2 ; RR 0,91, IC à 95% de 0,54 à 1,54 ; sur la base de preuves à faible degré de certitude).

Ibuprofène + paracétamol versus paracétamol : la thérapie combinée ibuprofène + paracétamol ne s'avérait pas plus efficace que le paracétamol en monothérapie pour soulager la douleur après 24 heures (n=2 ; 79% contre 71% des enfants présentant des douleurs ; RR 1,07, IC à 95% de 0,78 à 1,47 ; sur la base de preuves de très faible certitude).

Les effets indésirables rapportés dans les études ne différaient pas significativement entre les enfants traités par le paracétamol, l'ibuprofène ou le placebo. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du nombre limité de participants et donc de la fréquence limitée des effets indésirables.

Limites de l'étude

Les études incluses dans cette revue présentent des limites, notamment l'utilisation concomitante d'antibiotiques chez tous les participants d'une étude, ce qui n'est pas conforme aux recommandations actuelles pour le traitement de l'otite moyenne aiguë⁵. En outre, dans l'une des études, la dose de paracétamol était faible (10 mg/kg), son effet a donc pu être sous-estimé. Dans cette même étude, les enfants présentant une forte fièvre pouvaient recevoir une dose supplémentaire de paracétamol, ce qui a pu influencer la posologie et rendre les résultats moins précis.

Concernant la comparaison entre l'association ibuprofène + paracétamol et le paracétamol en monothérapie, les résultats étaient basés sur les données de sous-groupes de deux études. En raison du nombre extrêmement limité de participants étudiés (n=71), aucune conclusion définitive n'a pu être tirée sur l'efficacité de la thérapie combinée par rapport au paracétamol en monothérapie pour soulager la douleur dans l'otite moyenne aiguë.

Conclusion

Les résultats de cette *Cochrane Review* indiquent que le **paracétamol et l'ibuprofène en monothérapie sont plus efficaces que le placebo** pour soulager la douleur à l'oreille après 48 heures chez les enfants souffrant d'une otite moyenne aiguë. Cependant, les preuves sont encore insuffisantes pour tirer des conclusions définitives sur l'efficacité de l'ibuprofène par rapport au paracétamol, et sur l'efficacité de l'ibuprofène en association avec le paracétamol par rapport au paracétamol seul.

Ces résultats ne montrent pas de preuve de supériorité de l'ibuprofène sur le paracétamol, et le paracétamol peut donc être envisagé en premier lieu, en raison de sa bonne tolérance et de son profil de sécurité favorable.

Ceci est conforme au guide de pratique clinique révisé d'epracticienet de 2021 (voir Folia novembre 2022) sur le traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant et l'adulte en première ligne, qui recommande de commencer par administrer du paracétamol comme traitement antalgique⁴. Lorsque, chez l'adulte ou l'enfant de plus d'un an, le paracétamol ne donne pas de résultats satisfaisants, celui-ci peut être remplacé par de l'ibuprofène, en l'absence de toute contre-indication.

D'après les résultats de cette *Cochrane Review*, il n'y a pas assez de données pour pouvoir se prononcer sur l'efficacité d'une thérapie combinée (paracétamol + ibuprofène) par rapport à une monothérapie. Le guideline révisé d'epracticienet ne dit rien sur la place de la thérapie combinée dans la prise en charge de l'otite moyenne aiguë.

La *Cochrane Review* n'incluait aucune étude ayant comparé la thérapie combinée à la thérapie alternée (administration alternée de paracétamol et d'ibuprofène toutes les 4 heures).

Guideline du WOREL sur la rhinosinusite aiguë

Le guide de pratique clinique du WOREL sur la rhinosinusite aiguë⁶ est une mise à jour du guide de Domus Medica de 2004. Il fournit des recommandations de première ligne concernant le diagnostic et la prise en charge de la rhinosinusite aiguë chez l'enfant et l'adulte.

Traitement de la rhinosinusite aiguë

La guérison spontanée de la rhinosinusite aiguë peut durer longtemps, surtout chez l'enfant. Il est important d'en informer les patients. Environ 10% des adultes et 20 à 60% des enfants peuvent avoir des symptômes qui durent plus de deux semaines. Il n'est pas recommandé de prescrire des antibiotiques aux adultes et aux enfants souffrant d'une rhinosinusite aiguë non sévère, sauf s'ils présentent des facteurs de risque de développer une forme plus sévère, auquel cas une antibiothérapie peut être envisagée (voir plus loin le Plus d'infos).

Il n'existe **aucune preuve que les antibiotiques influencent l'évolution naturelle de la rhinosinusite aiguë ou préviennent les complications graves**. Cependant, les antibiotiques peuvent avoir des effets indésirables et leur utilisation peut favoriser l'antibiorésistance.

Pour traiter la douleur et la fièvre, **le paracétamol est le premier choix, l'ibuprofène constitue une alternative**⁵. Ce choix est basé sur le profil de sécurité favorable et la bonne tolérance du paracétamol, en particulier chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées.

En cas de congestion nasale, le traitement symptomatique le plus approprié peut être déterminé en concertation avec le patient. Les options possibles sont les rinçages avec des solutions salines, les vapeurs, les décongestionnants nasaux (à utiliser sur une période de temps réduite) et les corticostéroïdes intranasaux en cas de symptômes prolongés (>7 jours) chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus.

Quand traiter une rhinosinusite aiguë par antibiotiques ?

Dans le guideline, les antibiotiques sont indiqués dans les cas suivants :

- Chez les adultes et enfants gravement malades ou présentant une forte fièvre (> 38°C) persistant plus de 5 jours, ou si la fièvre réapparaît après une amélioration initiale.
- Chez les patients présentant un risque accru d'évolution plus sévère de la maladie (voir Plus d'infos).

Les patients présentant un risque accru d'infection grave sont :

- les patients oncologiques ;
- les patients immunodéprimés ;
- les patients utilisant la cortisone de façon chronique ;
- les patients âgés fragilisés (avec ou sans fièvre) ;
- les patients atteints de diabète sucré ;
- les enfants de moins de 3 mois.

Certains groupes de patients doivent être orientés en urgence vers la deuxième ligne en cas de suspicion de complications ou en cas de nécessité d'un traitement supportif, notamment :

- Enfants < 1 mois avec fièvre.
- Enfants âgés de 1 à 3 mois atteints de rhinosinusite aiguë avec fièvre s'ils donnent l'impression d'être malade .
- Enfants présentant des signes de maladie générale grave, tels que déshydratation, somnolence ou apathie, en particulier chez les enfants de moins d'un an.

Le choix de l'antibiotique doit être basé sur les récentes recommandations du guide BAPCOG. Chez les patients atteints de rhinosinusite aiguë non compliquée et ne présentant pas d'allergie à la pénicilline, le **premier choix est l'amoxicilline à forte dose**.

Conclusion

En cas de rhinosinusite aiguë, il est important de souligner que la guérison spontanée prend souvent du temps, surtout chez les enfants. En cas de douleur et de fièvre, le paracétamol est le premier choix, l'ibuprofène étant une alternative. Les antibiotiques n'accélèrent pas la guérison. Une antibiothérapie est indiquée chez les adultes et les enfants gravement malades, qui ont de la fièvre depuis plus de 5 jours (chez les adultes), ou lorsque la fièvre réapparaît après une amélioration initiale, ainsi que chez les patients présentant un risque accru d'évolution plus grave de la maladie. Le choix des antibiotiques doit être basé sur les recommandations du guide BAPCOG.

Sources

¹ Consommation d'antibiotiques en Belgique, <https://ima-aim.be/Consommation-d-antibiotiques-en>, source consultée le 28/09/2023.

2 Is het chinolonengebruik in België gedaald door de gewijzigde terugbetalingsvoorwaarden van 2018? <https://tvgg.be/nl/artikels/is-het-chinolonengebruik-in-belgi-gedaald-door-de-gewijzigde-terugbetalingsvoorwaarden-van-2018> , source consultée le 28/09/2023.

3 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen. December 2014. Via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/otitis-media-acuta-bij-kinderen>

4 de Sévaux JLH, Damoiseaux RA, van de Pol AC, Lutje V, Hay AD, Little P, Schilder AG, Venekamp RP. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Aug 18;8(8):CD011534. doi: 10.1002/14651858.CD011534.pub3. PMID: 37594020; PMCID: PMC10436353.

5 Mokrane S, Keijzer J-H, Van Royen P, Dekker N, Goossens M, Vanderveken O, De Sutter A, Mehta R, Ducène C, Sousa A, Boulad M. Guide de pratique clinique sur la prise en charge de l'otite moyenne aiguë. Groupe de travail développement de recommandations de première ligne (Worel); 2022.

6 M. Lemiengre, J.-H. Keijzer, M. Goossens, L. De Coninck, P. Van Royen, M. Baert, A. De Sutter. Guide de pratique clinique rhinosinusite aiguë. Groupe de travail développement de recommandations de première ligne (Worel); 2023.

Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) dans la COVID-19 : profil d'efficacité dans le contexte actuel

Une récente méta-analyse réalisée par le KCE (incluant uniquement des études publiées après octobre 2022) montre un effet protecteur du nirmatrelvir + ritonavir (NR) contre le décès et l'hospitalisation liés à la COVID-19 et contre l'évolution vers une forme grave de COVID-19. Le bénéfice sur la mortalité est plus faible que dans une méta-analyse précédente qui incluait des études jusqu'en octobre 2022. En outre, les NST (nombre de sujets à traiter pour éviter 1 événement grave) variaient considérablement d'une étude à l'autre, allant de 39 à plus de 1 500.

Ce bénéfice plus faible s'explique par la forte réduction du risque d'hospitalisation et de décès liés à la COVID-19 en raison du taux élevé de couverture vaccinale, de la présence de souches moins virulentes (Omicron) et de l'immunité obtenue par des infections antérieures.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque et coût/efficacité d'un traitement par NR doit aussi tenir compte du **prix élevé** de Paxlovid® pour la communauté (± € 975 par conditionnement, remboursé en catégorie) et des **très nombreuses interactions médicamenteuses possibles**. Ceci est particulièrement vrai dans le contexte belge où la couverture vaccinale est très élevée et où circulent des souches peu virulentes. Selon le "living guideline" de l'OMS et les guidelines néerlandais et britanniques, l'association NR a seulement une place spécifique chez (1) les patients présentant des comorbidités sévères et (2) les patients immunodéprimés.

Le Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir, abrégé « NR » dans ce texte) est remboursé depuis le 1er novembre 2023 : voir « Nouveautés médicaments » dans les Folia de novembre 2023 ou cliquer sur le symbole au niveau de la spécialité Paxlovid® dans le Répertoire. Le Paxlovid® étant désormais remboursé, il nous a semblé important de faire le point sur ce que l'on sait aujourd'hui de ce médicament (situation au 31/10/2023).

Que savait-on de ce médicament l'année dernière ?

Le Paxlovid® a été commercialisé en mai 2022. La plupart des données provenaient de l'étude EPIC-HR (voir Informations récentes dans les Folia de juin 2022).

L'**étude EPIC-HR** est une étude randomisée contrôlée par placebo ayant évalué l'efficacité du NR chez des patients atteints de COVID-19 non grave, en utilisant comme critères d'évaluation primaires l'hospitalisation et le décès. Les participants à cette étude étaient des **patients non vaccinés** atteints de COVID-19 confirmée (période du **variant Delta**) et présentant au moins un facteur de risque d'évolution grave, principalement l'obésité. Les résultats de cette étude révélaient un bénéfice avec le NR par rapport au placebo, le NR étant associé à un taux significativement plus faible d'hospitalisations et de décès dans le mois.

Malgré ces résultats encourageants, certaines questions restaient sans réponse : quelle est l'efficacité de ce médicament **chez les patients vaccinés** et quelle est son efficacité contre les **nouveaux variants, tels qu'Omicron**.

Que sait-on aujourd'hui ?

Pour rédiger cet article, nous nous sommes principalement appuyés sur une méta-analyse du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), qui a évalué l'efficacité du NR¹. Les auteurs n'ont inclus que les études publiées après le 1er octobre 2022 ayant utilisé comme critères d'évaluation l'hospitalisation, le décès et l'évolution de la maladie (définie comme le risque d'admission en unité de soins intensifs et/ou de ventilation mécanique, ou comme le risque d'évoluer d'une forme légère à une forme grave de la maladie). Les auteurs fournissent ainsi une mise à jour de la méta-analyse de Cheema et al.² qui incluait les études publiées jusqu'en octobre 2022.

La méta-analyse du KCE a inclus 30 études observationnelles, toutes des études de cohorte rétrospectives, et 2 études randomisées (de très faible qualité), portant sur un total de 2 039 988 patients. Certaines études incluaient des patients ambulatoires infectés par le SARS-CoV-2 sans tenir compte des symptômes ou des facteurs de risque, tandis que d'autres études incluaient des populations de patients spécifiques, telles que des patients atteints d'hémopathies malignes ou de maladies inflammatoires de l'intestin, ou incluaient seulement des patients hospitalisés.

La méta-analyse montre que le NR a un effet protecteur contre l'hospitalisation et le décès liés à la COVID-19 et contre l'évolution vers une forme grave de COVID-19. Le **tableau 1** montre les risques relatifs et les intervalles de confiance à 95% pour les différents critères d'évaluation, pour (1) toutes les études, (2) les études portant sur des patients non hospitalisés et (3) les études portant sur des patients vaccinés.

Tableau 1 : Effet du NR selon les résultats de la méta-analyse du KCE

Critère d'évaluation	Toutes les études		Uniquement les études portant sur des patients à haut risque non hospitalisés		Uniquement les études portant sur des patients vaccinés	
	Pooled RR	IC à 95%	Pooled RR	IC à 95%	Pooled RR	IC à 95%
Décès	0,36	0,25-0,52	0,34	0,23-0,49	0,55	0,45-0,68
Hospitalisation	0,43	0,37-0,51	0,45	0,37-0,55	0,52	0,34-0,81
Hospitalisation et/ou décès	0,52	0,45-0,61	0,54	0,46-0,64	0,58	0,48-0,70
Évolution vers une forme grave de la maladie	0,54	0,41-0,73	0,47	0,29-0,74	0,66	0,43-1,01

Discussion des résultats de la méta-analyse

- Les effets rapportés avec le NR étaient cohérents dans les études incluses, même si l'ampleur de l'effet et la conception des études étaient fort hétérogènes. Les auteurs du KCE signalent que pour le critère d'évaluation composite « décès et hospitalisation », un biais de publication est probable. La plus grande hétérogénéité dans les résultats d'étude a été observée pour le critère d'évaluation « évolution de la maladie » : certaines études rapportaient un effet protecteur statistiquement significatif, tandis que d'autres constataient un risque accru statistiquement non significatif pour ce critère.
- L'analyse en sous-groupes montre que l'effet du NR sur la mortalité était plus faible chez les **patients vaccinés**.
- La méta-analyse du KCE rapporte le « **nombre de sujets à traiter** » (NST) pour chaque critère d'évaluation primaire des 5 plus grandes études incluses (toutes observationnelles). Les NST varient d'une étude à l'autre, allant de 48 à 426. Les grandes différences dans les NST reflètent les différences du risque de complications graves dans les populations étudiées, avec un taux de vaccination et un profil de risque différents (pour plus d'informations, voir le tableau 5 dans le rapport du KCE). À titre de comparaison, dans l'étude EPIC, le NST pour le critère d'évaluation « hospitalisation ou décès dans le mois » était de 18.

Commentaire du CBIP

- La méta-analyse du KCE (incluant uniquement des études publiées après octobre 2022) montre que le NR a un effet protecteur contre l'hospitalisation et le décès liés à la COVID-19 et contre l'évolution vers une forme grave de la maladie. Comparée à une méta-analyse qui incluait de nombreuses études effectuées avant le variant Omicron, la méta-analyse du KCE montre un bénéfice plus faible du NR sur la mortalité. Dans le contexte actuel, davantage de patients doivent être traités avec le NR pour éviter 1 décès et/ou 1 hospitalisation. Le taux élevé de couverture vaccinale et l'immunité acquise lors d'infections antérieures, ainsi que la présence de souches moins virulentes, ont entraîné une forte réduction du risque de décès et d'hospitalisation.
- Un aspect important à prendre en compte : les interactions médicamenteuses !** Le ritonavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, un inhibiteur puissant du CYP2D6, du CYP3A4 et de la P-gp, et un inducteur du CYP2B6 et du CYP2C9 (voir tableau Ic. et tableau Id. dans le Répertoire Intro.6.3.).
Le nirmatrelvir est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de médicaments fortement métabolisés par le CYP3A4 ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée selon le RCP. Chez les patients à haut risque, qui prennent souvent déjà de nombreux médicaments chroniques, le risque d'interactions doit être soigneusement évalué en cas de traitement par NR. Pour les patients immunodéprimés qui prennent des médicaments biologiques, il est conseillé de contacter le spécialiste concerné, car de nombreuses interactions sont possibles avec les médicaments biologiques et il se peut que le spécialiste ait accès à d'autres antiviraux.
- Dans son « **Therapeutics and COVID-19: living guideline** », l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (dernière mise à jour le 10 novembre 2023)³ émet une recommandation forte (*strong recommendation for*) en faveur de l'administration de NR aux patients atteints de COVID-19 non grave « à haut risque d'hospitalisation » (sont considérés comme tels les patients atteints de syndromes d'immunodéficience, les patients sous immunosuppresseurs après une transplantation d'organe et les patients sous immunosuppresseurs en raison de maladies auto-immunes). Chez les patients à « risque modéré d'hospitalisation » (sont notamment considérés comme tels les patients âgés de plus de 65 ans, les patients souffrant d'obésité, de diabète et/ou d'une maladie cardiopulmonaire chronique, d'une atteinte rénale ou hépatique chronique, d'un cancer actif), l'OMS émet une recommandation conditionnelle (*conditional recommendation for*) en faveur de l'utilisation de NR. Chez les patients à « faible risque d'hospitalisation » (c'est-à-dire tous les patients qui ne sont pas à haut risque ni à risque modéré d'hospitalisation), l'OMS émet une recommandation conditionnelle contre (*conditional recommendation against*) l'utilisation de NR. Ces recommandations sont principalement basées sur les données des études EPIC et les résultats in vitro selon lesquels le NR reste actif sur les nouveaux variants circulants. Selon les **guidelines néerlandais**^{4,5} et **britanniques**⁶, le NR a seulement une place spécifique chez (1)

les patients présentant des comorbidités sévères et (2) les patients immunodéprimés.

- L'OMS indique également que l'utilisation du NR chez les femmes enceintes et allaitantes doit être basée sur une prise de décision partagée et éclairée, et que le bénéfice (il n'y a aucune raison pour que le NR soit moins efficace chez ces femmes) doit être évalué en tenant compte du fait que la sécurité d'utilisation est encore peu documentée pendant la grossesse. La base de données *Vigibase* de l'OMS ne montre actuellement aucun signal d'effets indésirables graves chez la mère ou l'enfant³.
- Des études en conditions réelles restent nécessaires pour mieux cerner le profil d'efficacité du NR, notamment dans des populations spécifiques à haut risque, et en tenant compte des variants prédominants, en constante évolution, et de l'immunité de base de la population. **Ceci est particulièrement vrai dans le contexte belge où la couverture vaccinale est très élevée et où circulent des souches peu virulentes.**
- Note : il n'existe actuellement aucune preuve convaincante que le NR a un effet sur le **Covid long** (Voir Folia de mai 2023).

Sources

1 Task Force Therapeutics Viral Diseases. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir on severe outcomes of COVID-19 in the era of vaccination and Omicron: an updated meta-analysis. Authors: Ombelet, Sien; Castanares-Zapatero, Diego; Desimpel, Fabian; Hulstaert, Frank; Stordeur, Sabine; Roberfroid, Dominique. KCE report (2023-09-01)

2 Cheema HA, Jafar U, Sohail A, Shahid A, Sahra S, Ehsan M, et al. Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023;95(2):e28471

3 World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living guideline. 10 november 2023. Dernière consultation le 16 novembre 2023. Cliquez ici.

4 Richtlijndatabase. "Flexibele aanvulling medicamenteuze behandeling."

https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/26150/Flexibele%20aanvulling%20medicamenteuze%20behandeling.pdf

5 NHG-STANDAARD- COVID-19 Nederlands Huisartsen Genootschap. Gepubliceerd: juli 2021. Dernière mise à jour : avril 2023. Disponible sur :

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/covid-19#volledige-tekst-nirmatrelvirritonavir>

6 Independent report. "Defining the highest risk clinical subgroups upon community infection with SARS-CoV-2 when considering the use of neutralising monoclonal antibodies (nMABS) and antiviral drugs (updates march 2023)." (updated September 2023) GOV.UK. Cliquez ici.

Pharmacothérapies dans le trouble de la personnalité borderline

Message clé

Une *Cochrane Review* publiée en 2022 conclut que les interventions pharmacologiques ne sont pas plus efficaces que le placebo pour traiter le trouble de la personnalité borderline. Ces résultats confirment le message des guidelines : aucun traitement médicamenteux n'améliore les symptômes de base du trouble de la personnalité borderline. Des études à plus grande échelle et de meilleure qualité sont nécessaires, chez des patients présentant une comorbidité psychiatrique, et la sécurité d'utilisation doit être mieux documentée.

En quoi cette étude est-elle importante ?

- Le trouble de la personnalité borderline (syn. trouble de la personnalité limite) est une maladie psychiatrique qui se caractérise principalement par une instabilité de la régulation émotionnelle, de l'image de soi, des relations interpersonnelles et du contrôle des impulsions.^{1,2} Ce trouble est associé à des altérations du fonctionnement psychosocial et à un risque élevé d'automutilation et de suicide. La prévalence dans la population est estimée entre 0,7 et 2,7%. La plupart des personnes souffrant d'un trouble de la personnalité borderline ont été diagnostiquées avec un autre trouble psychiatrique (par exemple, dépression majeure, trouble anxieux) au cours de leur vie.²

Dans une étude américaine menée auprès de 34 481 adultes atteints d'un trouble de la personnalité borderline et vivant à domicile, un pourcentage important de participants avaient reçu au cours de leur vie un diagnostic de trouble de l'humeur (dépression, trouble bipolaire,... ; 83%), de trouble anxieux (85%), d'abus de substances (78%), de trouble de stress post-traumatique (30%) et/ou d'un autre trouble de la personnalité (53%).²

- Aucun médicament n'est autorisé par les agences du médicament dans l'indication du trouble de la personnalité borderline (situation au 01/10/2023). Pourtant, plus de 8 patients sur 10 souffrant d'un trouble de la personnalité borderline sans comorbidité se voient prescrire des psychotropes pour leurs symptômes borderline, généralement pour une durée prolongée (> 4 semaines)^{1,3}. En 2022, une mise à jour d'une *Cochrane Review* (datant de 2010)¹ a examiné s'il existe des preuves de l'efficacité et de la sécurité des interventions pharmacologiques dans le trouble de la personnalité borderline.

Protocole de l'étude

- La *Cochrane Review* a inclus toutes les études randomisées (non publiées et publiées) sur les interventions pharmacologiques dans le trouble de la personnalité borderline avec ou sans comorbidité. Ont été exclues les études ayant évalué les interventions pharmacologiques à court terme dans des situations de crise.
- Les critères d'évaluation primaires de la *Cochrane Review* étaient : la gravité des symptômes du trouble borderline, le fonctionnement psychosocial, l'automutilation (*self-harm*) et les critères d'évaluation liés au suicide. Les critères d'évaluation secondaires étaient les symptômes individuels tels que la dépression, la colère et l'impulsivité, l'abandon de l'étude et les effets indésirables (graves).

Résultats en bref

- L'analyse incluait 45 RCT portant sur un total de 2 752 patients, soit 18 RCT supplémentaires par rapport à la *Cochrane Review* de 2010. La plupart des études ont été menées en contexte ambulatoire. Les médicaments étudiés étaient des antidépresseurs, des antipsychotiques, des anxiolytiques et des régulateurs de l'humeur, outre quelques autres médicaments divers.

Les médicaments suivants ont été évalués :

- **Antidépresseurs** : amitriptyline, fluoxétine, fluvoxamine, miansérine, phénelzine, sertraline, sulfate de tranlycypromine (IMAO)
- **Antipsychotiques** : flupentixol, halopéridol, loxapine, thiothixène, trifluopérazine, aripiprazole, asénapine, brexpiprazole, olanzapine, quétiapine, ziprasidone
- **Médicaments régulateurs de l'humeur** : carbamazépine, valproate, lamotrigine, topiramate
- **Médicaments divers** : clonidine, mémantine, naltrexone, acides gras oméga-3, alprazolam

- Les personnes présentant une comorbidité de dépression majeure, de trouble bipolaire ou de trouble psychotique, ou ayant un problème d'abus d'alcool ou de substances, étaient généralement exclues. L'âge moyen était compris entre 16 et 40 ans, et la plupart des participants étaient des femmes. Huit études n'ont pas autorisé l'utilisation concomitante de psychotropes avec le traitement étudié. Les études duraient entre 4 semaines et 1 an (généralement 8 à 12 semaines).
- Toutes les RCT présentaient un risque élevé de biais selon les auteurs de la *Cochrane Review*. Les formes de biais fréquemment observées étaient le biais de sélection, le biais de migration et le biais de notification.

- Sur aucun critère d'évaluation primaire, les pharmacothérapies n'ont donné de meilleurs résultats que le placebo (très faible degré de certitude). Pour les symptômes individuels de dépression, problèmes interpersonnels, colère et instabilité affective, une légère amélioration a parfois été observée, mais les résultats n'étaient pas cohérents (faible à très faible degré de certitude). Une analyse de sensibilité ne révélait aucun bénéfice sur les critères d'évaluation primaires dans les études financées par le secteur public, mais montrait des bénéfices dans les études financées par l'industrie pharmaceutique.
- La survenue d'effets indésirables étant trop peu documentée dans les études, il n'est pas possible de se prononcer à ce sujet. Dans les études ayant évalué les antidépresseurs, les effets indésirables n'étaient même pas du tout documentés. Aucune différence n'est observée en ce qui concerne le taux d'abandon entre l'utilisation d'antipsychotiques (très faible degré de certitude), d'antidépresseurs et de médicaments régulateurs de l'humeur (faible degré de certitude) par rapport au placebo.

Conclusion

- Selon la mise à jour de 2022 d'une *Cochrane Review* de 2010, incluant 18 études supplémentaires, les pharmacothérapies n'améliorent pas les symptômes du trouble borderline ni le fonctionnement psychosocial des personnes souffrant d'un trouble de la personnalité borderline. Ces résultats confirment l'avis formulé dans les guidelines de ne pas utiliser de traitement médicamenteux comme traitement primaire du trouble de la personnalité borderline².
- Toutes les études, autant les anciennes que les plus récentes, présentent un risque élevé de biais. Les résultats comportent donc un degré élevé d'incertitude.
- Très peu de recherches ont été menées chez les hommes, les jeunes et les personnes souffrant d'autres troubles psychiatriques (par exemple, dépression majeure, trouble bipolaire, dépendance à l'alcool). Il est donc difficile d'appliquer ces résultats à la pratique clinique. Des recherches plus approfondies dans ces populations sont nécessaires.
- La *Cochrane Review* ne permet pas de se prononcer sur l'utilité des pharmacothérapies dans une situation de crise. D'après le guideline du NICE, la prise en charge d'une situation de crise peut inclure une pharmacothérapie de courte durée. Dans ce cas, un seul médicament sera choisi, qui sera administré à la dose minimale pendant tout au plus une semaine².

Sources

- 1 Stoffers-Winterling JM, Storebø OJ, Pereira Ribeiro J, et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012956.pub2>.
- 2 Leichsenring F, Heim N, Leweke F, et al. Borderline Personality Disorder: A Review. *JAMA* 2023;329:670-9 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.0589>.
- 3 Paton C, Crawford MJ, Bhatti SF, et al. The use of psychotropic medication in patients with emotionally unstable personality disorder under the care of UK mental health services. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e512-8. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09228>.

In memoriam: Marc Bogaert

Grande figure du CBIP dont il fut l'un des membres fondateurs, le Professeur Marc Bogaert est décédé le 5 novembre 2023 à l'âge de 86 ans. Professeur à l'Université de Gand dont il fut Doyen de la Faculté de Médecine, il fut aussi très actif à L'Académie Royale de Médecine, au Comité Consultatif de Bioéthique et a assumé de nombreuses autres responsabilités au cours de sa carrière.

Au CBIP, créé en 1971, il a dirigé la rédaction pendant plus de 35 ans, en a assuré la gestion et y a réuni des experts de toutes les universités belges. Il a formé et accompagné de nombreux collègues en pharmacologie et pharmacothérapie.

Parmi ses valeurs essentielles figuraient la rigueur scientifique et le souci d'indépendance et d'objectivité. Au CBIP il a constitué une équipe de collaborateurs de plus en plus nombreux, soucieux comme lui de fournir une information indépendante, fiable et pratique concernant les médicaments aux médecins, pharmaciens, aux autres professions de santé et aux étudiants.

Homme exigeant, intègre, il était très attentif aux autres. Les collègues du CBIP lui doivent beaucoup et ils garderont le souvenir d'un pharmacologue remarquable et d'un homme dévoué, toujours aimable et proche de ses collègues.

Nouveautés médicaments novembre 2023

Nouveautés en première ligne

- bibrocathol pommade ophtalmique (Bibrocathol-POS®) : blépharite chronique

Nouveautés en médecine spécialisée

- citrate de potassium + hydrogénocarbonate de potassium (Sibnaya®) : acidose tubulaire rénale distale
- deucravacitinib (Sotyktu®▼) : psoriasis en plaques
- ravulizumab (Ultomiris®▼) :
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Syndrome hémolytique et urémique atypique
- Myasthénie acquise généralisée
- Maladie du spectre de la neuromyéélite optique

Nouveautés en oncologie

- rélugolix (Orgovyx®▼) : cancer de la prostate
- tafasitamab (Minjuvi®▼) : lymphome diffus à grandes cellules B
- tébentafusp (Kimmtrak®▼) : mélanome uvéal

Retours sur le marché

- érythromycine + benzoyl peroxyde gel (Benzadermine®) : acné

Remboursements

- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)
- vaccin contre le zona (Shingrix®)

Arrêts de commercialisation

- acide borique (Vaseline Boriquée®)
- baloxavir (Xofluza®)
- efavirenz (Stocrin®)
- hydrocortisone inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)
- Klean-Prep®
- mizolastine (Mizollen®)

▼: 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 novembre prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 octobre 2023. 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 17 novembre.

Nouveautés en première ligne

bibrocathol pommade ophtalmique (Bibrocathol-POS®)

Le **bibrocathol pommade ophtalmique** (Bibrocathol-POS®, chapitre 16.1.1) est une pommade contenant du bismuth qui a pour indication le traitement de la **blépharite chronique** qui ne nécessite pas d'antibiotique (synthèse du RCP).

Il avait déjà été commercialisé antérieurement sous un autre nom (Keraform®).

Le RCP mentionne 2 études qui concluent à une efficacité du bibrocathol sur un critère composite de symptômes de blépharite (diminution de 2 à 3 points sur une échelle de 16 à 20 points versus placebo).

Les effets indésirables sont rares et consistent principalement en des réactions locales de type irritation ou allergie.¹

Posologie

- Adulte : une application de 0,5 cm de pommade 3 à 5 fois par jour
- Adolescents et enfants à partir de l'âge de 6 ans : une application de 0,5 cm de pommade 3 fois par jour

Coût : 14,96€ pour un tube de 5 gr, non remboursé au 1^{er} novembre 2023.

Nouveautés en médecine spécialisée

citrate de potassium + hydrogénocarbonate de potassium (Sibnaya[®])

L'association de **citrate de potassium et d'hydrogénocarbonate de potassium à libération prolongée** (Sibnaya[®], chapitre 20.3, administration orale) a pour indication le **traitement de l'acidose tubulaire rénale distale** (néphropathie tubulaire rare, génétique ou acquise) chez l'adulte.

Elle expose principalement aux risques d'une hyperkaliémie, et doit être utilisée avec précautions en cas d'affection gastro-intestinale ou d'insuffisance rénale avec DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m². Elle est contre-indiquée en cas d'hyperkaliémie ou de DFG ≤ 44 mL/min/1,73m².¹

Coût : 156,48€ (8 mEq) et 449,05€ (24 mEq) pour un mois de traitement, non remboursé au 1^{er} novembre 2023.

deucravacitinib (Sotyktu[®]▼)

Le **deucravacitinib** (Sotyktu[®]▼, chapitre 12.3.2.5.1, administration orale) est un inhibiteur de Janus kinases (TYK2) qui a pour indication le **psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte** (synthèse du RCP).

Selon le *NICE*¹ et une *Cochrane Review*² de 2023, le deucravacitinib semble plus efficace que certains autres traitements non-biologiques à administration orale (aprémilast, fumarate de diméthyle). Des comparaisons indirectes indiquent une efficacité inférieure ou similaire à certains médicaments biologiques à administration intraveineuse ou sous-cutanée (infliximab, anti-IL17 et anti-IL23).

Il expose principalement à un **risque d'infections et de manifestations cutanées et à une possible augmentation du risque de cancer (y compris des lymphomes et des cancers cutanés non mélanomateux)**.³

Innocuité

- Contre-indications
 - Infections cliniquement importantes actives
- Effets indésirables
 - Les plus fréquents : rhinopharyngite (19%)
 - Fréquents (1-10%) : infection herpétique, ulcères buccaux, rash acnéiforme et folliculite, élévation de la CPK.
 - Une augmentation des cas de cancers et d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques est décrite avec les inhibiteurs de JAK. Concernant le deucravacitinib, des lymphomes et cancers cutanés non mélanomateux ainsi que des événements cardiovasculaires ont été rapportés dans les études. Une évaluation à long terme est en cours.⁴
- Grossesse et allaitement
 - En raison du manque de données, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.
- Précautions particulières
 - Utilisation déconseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère.
 - Avant l'instauration du traitement :
 - Dépister et, le cas échéant, traiter la tuberculose.
 - Contrôler et si nécessaire compléter la vaccination
 - Informer les patients du risque d'infections et surveiller l'apparition de signes ou symptômes évocateurs.⁵

Posologie : 6mg 1 fois p.j.

Coût : 721,86€ pour un mois de traitement, remboursé en b ! au 1^{er} novembre 2023.

ravulizumab (Ultomiris[®]▼)

Le **ravulizumab** (Ultomiris[®]▼, chapitre 12.3.2.6.1., administration intraveineuse, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal inhibiteur de l'activité C5 du complément qui a pour indications **l'hémoglobinurie paroxystique nocturne**, le

syndrome hémolytique et urémique atypique, la myasthénie acquise généralisée et les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (synthèse du RCP).

Le ravulizumab a le même mécanisme d'action et les mêmes indications que l'éculizumab. Son temps d'élimination est plus long, ce qui permet une administration toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 2 semaines pour l'éculizumab.¹

Des **infections à méningocoques** sont survenues lors des études. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Innocuité

Contre-indications

- Infection à méningocoque; patients non vaccinés contre le méningocoque.

Effets indésirables

- Des infections graves à méningocoques, des infections à gonocoques et des réactions anaphylactiques ont été décrites (0,1-1%).
- Les plus fréquents (>10%) : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, fièvre, troubles gastro-intestinaux, arthralgies, dorsalgies.
- Fréquents (1-10%) : infections urinaires, réactions d'hypersensibilité, vertiges, réactions cutanées, myalgies, réactions liées à la perfusion.

Grossesse et allaitement

- Les femmes doivent utiliser une contraception efficace ou stopper l'allaitement jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Le ravulizumab peut diminuer l'effet du rituximab

Précautions particulières

- Avant l'instauration du traitement :
 - Vacciner contre les méningocoques au moins 2 semaines avant (si possible contre les souches A, C, Y, W135 et B).
 - S'assurer que le schéma vaccinal est à jour.
 - Patients de moins de 18 ans : vacciner contre *Haemophilus influenzae* et les pneumocoques.
- Informer les patients
 - Des signes et symptômes d'infection à méningocoques. La vaccination n'élimine pas le risque d'infection.
 - Du risque d'aggravation transitoire des symptômes de leur maladie suite à la vaccination.
- En cas d'interruption du traitement, des précautions sont à respecter en fonction de la pathologie (voir RCP).

Coût : 4545 à 16 666€ pour un flacon, suivant le dosage, remboursé en a ! au 1^{er} novembre 2023.

Nouveautés en oncologie

rélugolix (Orgovyx®▼)

Le **rélugolix** (Orgovyx®▼, chapitre 5.3.7, administration orale, délivrance hospitalière), est un antagoniste de la gonadoréline qui a pour indication le traitement du **cancer de la prostate avancé hormono-dépendant** (synthèse du RCP).

Le dégarélix (en injection sous-cutanée), un autre antagoniste de la gonadoréline, était déjà sur le marché avec la même indication.

Le rélugolix existe aussi en association avec l'estradiol et la noréthistérone pour le traitement des fibromes utérins (Ryeqo®▼).

Le rélugolix (une administration orale par jour) a été évalué dans une étude en open-label versus leuproréline (une injection sous-cutanée par trimestre) chez des hommes avec un cancer de la prostate avancé. Le rélugolix a été **plus efficace que la leuproréline pour obtenir une castration chimique** jusqu'à 48 semaines. Il n'y a **pas eu d'évaluation sur des critères cliniques**. Dans cette étude, les patients sous rélugolix ont présenté **moins d'effets indésirables majeurs cardiovasculaires** que ceux sous leuproréline (2.9% vs 6.2%, HR 0,46; 95% CI, 0,24 à 0,88). ^{1,2} Le rélugolix n'a pas été comparé au dégarélix.

Innocuité

- Effets indésirables
 - Les plus fréquents (>12%) : bouffées de chaleur, douleurs musculo-squelettiques, fatigue, troubles gastro-intestinaux.
 - Fréquents (1-10%) : anémie, gynécomastie, insomnie, dépression, vertiges, céphalées, hypertension, hyperhidrose, rash, diminution de la libido, prise de poids, augmentation de la glycémie, des triglycérides et du cholestérol.
 - Des infarctus du myocarde ont été rapportés.
- Grossesse et allaitement
 - Une contraception efficace doit être utilisée jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.
- Interactions
 - Le rélugolix est un substrat de la P-gp et un inducteur faible du CYP3A4.
 - L'administration de rélugolix avec des inhibiteurs de la P-gp doit être évitée (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.). Si ce n'est pas possible, le rélugolix doit être pris 6h avant l'inhibiteur.
 - L'administration concomitante avec des inducteurs de la P-gp et inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). Si ce n'est pas possible, la dose de rélugolix doit être augmentée.
- Précautions particulières
 - Prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.
 - Surveiller la fonction hépatique pendant le traitement en cas de suspicion d'insuffisance hépatique.
 - Prudence en cas de facteurs de risque cardiovasculaire ou d'ostéoporose.³

Coût : 169,89€ pour un mois de traitement, remboursé en a ! au 1^{er} novembre 2023.

tafasitamab (Minjuvi®▼)

Le **tafasitamab** (Minjuvi®▼, chapitre 13.2.1, administration intraveineuse, usage hospitalier, médicament orphelin) est un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD19 qui a pour indication le traitement de certains **lymphomes diffus à grandes cellules B** (synthèse du RCP).

Il expose à des réactions liées à la perfusion, une myélosuppression, des infections et un syndrome de lyse tumorale (hyperkaliémie et hyperuricémie entraînant nausées et vomissements, oligurie, crampes musculaires, troubles du rythme cardiaque).¹

Coût : 741€ pour un flacon de 200 mg, remboursé en a ! au 1^{er} novembre 2023.

tébentafusp (Kimmtrak®▼)

Le **tébentafusp** (Kimmtrak®▼ , chapitre 13.3.3, administration intraveineuse, usage hospitalier, médicament orphelin) est une protéine de fusion bispécifique liant les lymphocytes T aux cellules tumorales du mélanome uvéal qui a pour indication le traitement de certains **mélanomes uvéaux** (synthèse du RCP).

Il expose à un syndrome de relargage des cytokines (fièvre, hypotension, hypoxie, frissons, nausées et vomissements, fatigue, céphalées), des réactions cutanées aiguës et des troubles du rythme cardiaque.¹

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé¹

Coût : 11 754€ pour un flacon de 0,5 ml (100 µg), remboursé en a ! au 1^{er} novembre 2023.

Retours sur le marché**érythromycine + benzoyle peroxyde gel (Benzadermine®)**

L'**association d'érythromycine et de benzoyle peroxyde en gel** (Benzadermine®), est de retour sur le marché. Elle a pour indication le **traitement de l'acné** (synthèse du RCP). Dans la **prise en charge de l'acné**, si un traitement antibiotique est indiqué, le **premier choix** selon la BAPCOC est la **clindamycine 1%**. L'érythromycine 2% en magistrale est une alternative. Les associations exposent à

plus de risque d'effets indésirables et les possibilités d'adaptation posologique sont plus limitées.¹

Remboursements

nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Depuis le 1^{er} novembre 2023, l'antiviral **nirmatrelvir + ritonavir** (Paxlovid®▼ , chapitre 11.4.7.) est **remboursé** en catégorie **chez certains adultes atteints de COVID-19 en ambulatoire**. Il s'agit des adultes à risque accru de développer une forme sévère de COVID-19 (voir plus loin les bénéficiaires*) qui répondent aux critères suivants : (1) présence depuis moins de 5 jours de symptômes évocateurs d'une infection par le SARS-CoV-2, (2) diagnostic confirmé de COVID-19 (test PCR ou test antigénique), (3) ne nécessite pas d'oxygène **ET** (4) n'est pas traité avec des médicaments avec des contre-indications pour une utilisation simultanée avec le Paxlovid®, comme indiqué dans le RCP (notamment certains substrats du CYP3A4, dont l'amiodarone, la carbamazépine, l'oxycodone, le rivaroxaban, ... et certains inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine, la rifampicine, le millepertuis etc. Voir RCP > rubrique « Contre-indications »).

* Sont bénéficiaires : (1) les personnes de ≥ 65 ans présentant au moins une des comorbidités spécifiées (2) les personnes atteintes d'un trouble immunitaire grave et (3) les personnes atteintes de BPCO ou en insuffisance cardiaque. Pour plus de détails, voir les modalités de remboursement : cliquer sur le symbole au niveau de la spécialité Paxlovid® dans le Répertoire.

Le Paxlovid® peut être prescrit par tous les médecins. Il est disponible en pharmacie d'officine.

Nous vous informerons bientôt plus en détail sur le profil d'efficacité et d'innocuité de l'association nirmatrelvir + ritonavir, sur la base des données disponibles actuellement.

Coût : 974,73 € pour 30 comprimés (ce qui correspond à un traitement de 5 jours), remboursé en catégorie au 01/11/2023 (ticket modérateur : 12,10 € ; ticket modérateur intervention majorée : 8 €).

vaccin contre le zona (Shingrix®)

Le **vaccin recombinant contre le zona** (Shingrix®) est **remboursé** en depuis le 1er novembre 2023 pour la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes se trouvant dans une des conditions suivantes

- Être atteint d'une malignité hématologique ou d'une tumeur maligne et avoir reçu un traitement actif au cours des 5 années précédant l'administration du vaccin
- Être infecté par le VIH
- Avoir subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ou une greffe d'organe, ou être candidat à une greffe.

Les 2 doses du vaccin sont à administrer avec 2 à 6 mois d'intervalle.

Pour plus d'infos sur la place de la vaccination contre le zona, voir Folia de novembre 2022.

Coût : 162,34€ par dose. Ticket modérateur 12,10€ pour les assurés ordinaires, 8€ pour les bénéficiaires d'une intervention majorée.

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 borique (Vaseline Boriquée®)

L'acide borique enregistré comme médicament dermatologique (Vaseline Boriquée®) n'est plus commercialisé. Il existe encore comme matière première. L'acide borique est utilisé comme antiseptique et fongicide. Dans ces indications, l'utilisation d'antiseptiques est préférable.

baloxavir (Xofluza®)

Le baloxavir (Xofluza®), utilisé comme anti-viral contre l'influenza, n'est plus commercialisé. L'oseltamivir est encore disponible, mais comme pour le baloxavir, sa place dans le traitement de l'infection par influenza est très limitée et ne remplace pas la vaccination annuelle chez les patients à risque.

efavirenz (Stocrin®)

L'efavirenz, utilisé comme traitement du VIH, n'est plus disponible. La spécialité Stocrin® n'est plus commercialisée, et la spécialité Efavirenz Mylan® est en interruption de commercialisation. Sa date de retour sur le marché n'est pas connue. D'autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont disponibles. Voir aussi 11.4.3. Antirétroviraux contre le VIH.

hydrocortisone inj. 500 mg (Solu-Cortef® 500 mg)

L'hydrocortisone injectable 500 mg (Solu-Cortef®) n'est plus commercialisée. Elle existe encore en 100 et 250 mg injectables. Pour les différentes indications et le profil d'innocuité des corticostéroïdes, voir 5.4. Corticostéroïdes.

Klean-Prep®

L'association à base de macrogol pour le lavage intestinal Klean-Prep® n'est plus commercialisée. D'autres associations à base de macrogol sont disponibles.

mizolastine (Mizollen®)

La mizolastine (Mizollen®), un antihistaminique peu sédatif, n'est plus commercialisée. D'autres antihistaminiques peu sédatifs sont disponibles.

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

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 6 novembre 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 6 novembre 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 6 novembre 2023.

Sources spécifiques**bibrocathol pommade ophtalmique**

1 Bibrocathol-POS®-Résumé des Caractéristiques du Produit

érythromycine + benzoyl peroxyde gel

1 Benzadermine®- Résumé des Caractéristiques du Produit

citrate de potassium + hydrogénocarbonate de potassium

1 Sibnaya[®]- Résumé des Caractéristiques du Produit

deucravacitinib

1 Deucravacitinib for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA907]. NICE June 2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>

2 Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Sbidian E. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6.

3 Med Lett Drugs Ther. 2023 Feb 20;65(1670):29-31 doi:10.58347/tmL.2023.1670b

4 Sotyktu-Assessment Report- 26 January 2023 EMA/68815/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

5 Sotyktu[®]- Résumé des Caractéristiques du Produit

ravulizumab

1 Ravulizumab for Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Jaime Toro MD, reviewing Pittcock SJ et al. Ann Neurol 2023 Mar 3. NEJM Journal Watch April 18, 2023.

2 Ultomiris[®]- Résumé des Caractéristiques du Produit

rélugolix

1 HERO Study. N Engl J Med 2020; 382:2187-2196. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325

2 Med Lett Drugs Ther. 2023 Jul 24;65(1681):e121-2 doi:10.58347/tmL.2023.1681e

3 Orgovyx[®]- Résumé des Caractéristiques du Produit

tafasitamab

1 Minjuvi[®]- Résumé des Caractéristiques du Produit

tébentafusp

1 Kimmtrak[®]- Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Vasoconstricteurs oraux déconseillés dans la rhinite selon l'ANSM

L'ANSM, l'agence française du médicament, **déconseille formellement le recours aux vasoconstricteurs oraux en cas de rhume** : voir communiqué du 22 octobre 2023. En France, ceci concerne la **pseudoéphédrine**, et en **Belgique**, la **pseudoéphédrine** (en monopréparation et en préparations combinées) et la **phényléphrine** (en préparations combinées uniquement) (voir la liste des spécialités concernées en fin d'article).

L'ANSM, qui met en garde depuis des années contre le recours aux vasoconstricteurs oraux, va aujourd'hui plus loin en les déconseillant formellement. En effet, des cas (très rares) d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux continuent d'être rapportés, quelle que soit la dose ou la durée du traitement. Pour les préparations contenant de la pseudoéphédrine, il existe aussi un signal concernant la possibilité de syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS).

Nos collègues français de la **Revue Prescrire** considèrent que la décision de l'ANSM de déconseiller formellement les vasoconstricteurs oraux est un pas dans la bonne direction, mais préféreraient voir ces médicaments disparaître du marché.¹

Le **CBIP** soutient depuis des années que le rapport bénéfice/risque des **vasoconstricteurs oraux** est défavorable : il n'y a pas de consensus sur leur efficacité et leurs effets indésirables sont potentiellement très graves. Outre les rares problèmes cardiovasculaires mentionnés ci-dessus, il existe également des effets indésirables neuropsychiatriques et ophtalmologiques (voir Répertoire 17.3.1.). De ce fait, la place de ces médicaments n'est pas indispensable dans les rhinosinusites qui guérissent spontanément en quelques semaines.

À la demande de l'ANSM, une **réévaluation au niveau européen des risques et bénéfices de la pseudoéphédrine** est actuellement en cours (voir le site de l'EMA). Lorsque la réévaluation sera finalisée, nous reviendrons sur ce sujet.

Sources

¹ La Revue Prescrire. Dans l'actualité - 24 octobre 2023 : L'ANSM déconseille l'utilisation des médicaments vasoconstricteurs encore autorisés par voie orale dans le rhume. Via Application Prescrire

Noms des spécialités concernées

- Phényléphrine par voie orale : en association avec un antihistaminique : Rhinathiol Antirhinitis® (voir Répertoire).
- Pseudoéphédrine par voie orale : Vasocedine Pseudoephedrine® (voir Répertoire) ; en association avec un antihistaminique : Aerinase®, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab® (voir Répertoire) ; en association avec le paracétamol : 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.