

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER 2020

### ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Traces de NDMA dans des échantillons de metformine hors UE – Communiqué de l'EMA

### PHARMACOVIGILANCE

**Gabapentine et prégabaline: des abus et des effets indésirables graves ont été signalés**

Suite à l'utilisation croissante de la prégabaline et de la gabapentine dans plusieurs pays, des cas d'abus, de dépression respiratoire et de comportement suicidaire ont notamment été signalés. Ces médicaments doivent donc être prescrits avec prudence, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie.

**Abus de venlafaxine**

Les organisations de pharmacovigilance rapportent des cas d'abus de venlafaxine. À doses élevées, elle aurait un effet stimulant de type amphétamine. Il est déconseillé de prescrire de la venlafaxine en cas d'antécédents d'abus de substances.

**Psoriasis d'origine médicamenteuse**

En cas d'apparition ou d'aggravation d'un psoriasis, ou d'inefficacité du traitement contre le psoriasis, une cause médicamenteuse doit être envisagée.

### FOCUS

**Ondansétron déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse**

L'ondansétron est déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse en raison d'une suspicion de risque de malformations oro-faciales.

Réaction de la Société Belge de la Ménopause à l'article "Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif" paru dans les Folia de novembre 2019

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Nouveautés en première ligne

- mélatonine (Mélatonine Pharma Nord®)

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- doravirine (Pifeltro®▼) et doravirine + lamivudine + ténofovir disoproxil (Delstrigo®▼)

#### Suppressions

- clobétasone à usage topique (Eumovate®)
- collagénases injectables (Xiapex®)

- Préparations contre la toux et le rhume

### **Indisponibilités de longue durée**

- céfadroxil sirop (Duracef®)
- sulfure de sélénium (Selsun®)

### **Autres modifications**

- Programmes médicaux d'urgence

Actualités

## **Ce mois-ci dans les Folia**

Ce numéro des Folia est surtout consacré aux effets indésirables de certains médicaments.

Les conséquences d'un usage abusif de prégabaline et de gabapentine, et de venlafaxine à fortes doses, sont décrites, ainsi que les conséquences de l'utilisation *off-label* de l'ondansétron en début de grossesse, contre les vomissements de la grossesse.

En outre, les principaux médicaments incriminés dans l'apparition ou l'aggravation du psoriasis, une maladie à la physiopathologie complexe, sont décrits. L'intervalle entre le début de la prise du médicament et l'apparition ou l'aggravation du psoriasis peut être assez long.

## Gabapentine et prégabaline: des abus et des effets indésirables graves ont été signalés

- L'usage abusif de la gabapentine et de la prégabaline suscite de plus en plus d'inquiétudes.
- Des effets indésirables potentiellement graves ont été signalés, tels que dépression respiratoire et fibrillation auriculaire.
- Une étude à grande échelle, non randomisée, suggère que la prégabaline, mais pas la gabapentine, est associée à un risque accru de suicide et d'autres comportements à risque.
- Il convient de faire preuve de prudence en prescrivant la gabapentine et la prégabaline, en particulier chez les personnes ayant des antécédents de toxicomanie. L'efficacité de ces médicaments dans les douleurs chroniques non neuropathiques n'a pas été prouvée.

- La gabapentine et la prégabaline, des antiépileptiques, sont autorisés pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques; dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont **de plus en plus souvent utilisés off-label** dans les douleurs chroniques non neuropathiques (notamment lombalgies, sciatique, syndrome du canal carpien et prophylaxie de la migraine), bien que l'efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée<sup>1-4</sup> (voir aussi Folia de février 2018).
- Vous trouverez dans le Répertoire du CBIP des informations sur les effets indésirables, les interactions et les précautions particulières liés à l'utilisation de la prégabaline et de la gabapentine.
- Le nombre croissant de prescriptions va de pair avec un nombre croissant de notifications d'abus, et des effets indésirables graves ont été signalés. D'où le présent article.

### Abus

- Le nombre de notifications d'**abus** avec les antiépileptiques prégabaline et gabapentine a fortement augmenté<sup>5,6</sup>. C'est particulièrement le cas aux États-Unis (qui sont confrontés depuis des années déjà à un problème de dépendance aux opioïdes), en France et au Royaume-Uni.
- De toutes les notifications spontanées d'abus de médicaments entre 2004 et 2015 dans *Eudravigilance*, la base de données de l'Agence européenne des médicaments, 6,6% concernaient la prégabaline et 4,8% la gabapentine<sup>7,8</sup>. En 2016, l'agence de pharmacovigilance française (ANSM) mettait en garde contre le danger d'abus lié à la prescription de prégabaline, en particulier chez les personnes ayant des antécédents de toxicomanie<sup>9</sup>. Au Royaume-Uni, la prégabaline et la gabapentine figurent depuis avril 2019 parmi les "*controlled drugs*" (médicaments dont la production, la délivrance, le stockage et la prescription sont strictement réglementés par les autorités). Actuellement aux États-Unis, seule la prégabaline est classée comme "*controlled drug*" au niveau fédéral, bien que certains États incluent également la gabapentine<sup>2,10,11</sup>.
- Les abus concernent aussi bien des cas de comportement autodestructeur ("*Intentional selfharm*") que des usages à des fins récréatives (pour l'effet euphorisant et calmant)<sup>6,7,12-17</sup>. La prégabaline étant plus rapidement absorbée (elle atteint sa concentration plasmatique maximale dans l'heure) et ayant une puissance (effet par mg) et une biodisponibilité plus élevées que la gabapentine, le risque d'abus est plus grand lorsqu'elle est consommée à des doses élevées<sup>6</sup>.
- Lorsque la gabapentine ou la prégabaline sont mentionnées comme cause de décès, elles ont généralement été utilisées simultanément avec des opioïdes<sup>2,4,5,12,18,19</sup>.

### Autres effets indésirables potentiellement graves

- Les autorités de divers pays et l'Agence européenne des médicaments EMA mettent en garde contre le risque d'une **dépression respiratoire sévère** suite à l'utilisation de gabapentine et de prégabaline<sup>10,19-22</sup>. Ce risque augmente chez les patients atteints d'une maladie respiratoire ou neurologique, en cas d'insuffisance rénale, en cas d'utilisation simultanée d'autres produits ayant un effet déprimeur respiratoire (principalement les opioïdes, les benzodiazépines et l'alcool), ainsi que chez les personnes âgées. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients<sup>19,20,22</sup>.
- Des données de pharmacovigilance européennes rapportent des cas de **fibrillation auriculaire** avec la gabapentine et la prégabaline, et des cas de **syndromes parkinsoniens** avec la prégabaline<sup>23,24</sup>.

### Comportements suicidaires

- En 2008, la FDA avertissait que tous les antiépileptiques en utilisation prolongée peuvent provoquer des idées et des comportements suicidaires. Dans une méta-analyse de plusieurs RCT contrôlées par placebo, le risque s'avérait deux fois plus élevé avec les antiépileptiques (0,43%) qu'avec le placebo (0,22 %) <sup>25-27</sup>.
- Une **étude de cohorte** suédoise menée à grande échelle, publiée dans le BMJ d'avril 2019<sup>28</sup>, a évalué s'il existait un lien entre la prescription des antiépileptiques gabapentine et prégabaline ("gabapentinoïdes") et certains comportements à risque. Les patients étaient leur propre témoin: des périodes avec prescription ont été comparées à des périodes sans prescription. Durant les périodes de prescription, les auteurs ont constaté une augmentation des comportements suicidaires ou des cas de décès par suicide, des surdoses non intentionnelles, des blessures et des accidents de la route et condamnations pour infractions routières. Le risque était le plus prononcé chez les adolescents et les jeunes adultes et était absent chez les personnes âgées. Dans une analyse selon le type de médicament, seule la prégabaline était associée à un risque accru<sup>28-31</sup>. Par contre, chez les personnes épileptiques et chez les personnes atteintes d'un trouble psychiatrique, le risque de comportement à risque était *moins élevé* pendant les périodes de prescription d'un gabapentinoïde. À l'exception du critère d'évaluation "comportement suicidaire et décès par suicide" chez les personnes épileptiques, où le risque était aussi élevé durant les périodes médicamenteuses que dans les périodes non médicamenteuses.
- Comme pour toute étude épidémiologique, il n'est **pas possible d'établir avec certitude une relation causale** à partir des résultats. Un risque de "biais d'indication" (l'affection pour laquelle le médicament est prescrit influence elle-même le risque) est toujours possible, la gravité de l'affection pouvant varier au fil du temps. De plus, l'étude ne tient pas compte de l'utilisation simultanée d'autres médicaments, un important facteur de confusion<sup>31</sup>.
- Un article de *La Revue Prescrire* de décembre 2019 commente toutes les **notifications de comportements suicidaires liés à la prégabaline** réunies ces 30 dernières années par *Eudravigilance* et dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en France<sup>32,33</sup>. Au total, 1.616 notifications ont été enregistrées (1.593 concernant l'Europe et 23 la France) et la prégabaline était généralement le seul médicament suspecté (n = 1.408). Parmi les notifications, 10% concernaient une tentative de suicide et 8% un suicide violent. Les problèmes apparaissaient environ un mois après le début du traitement par prégabaline et dans environ 30% des cas, ils disparaissaient après l'arrêt du traitement. Chez environ la moitié des patients, la prégabaline avait été prescrite pour des douleurs neuropathiques. La dose quotidienne prescrite était de 150 mg en moyenne, ce qui est plutôt faible. Chez plus d'un patient sur trois, une dépression ou un autre trouble psychiatrique était mentionné comme facteur de risque supplémentaire.
- Dans la littérature internationale, la gabapentine et la prégabaline sont souvent regroupées sous le nom de "**gabapentinoïdes**" et considérées comme interchangeable<sup>2</sup>. Leur mécanisme d'action présente des points communs et leur demi-vie (environ 6 h) est comparable. Toutes deux sont souvent accompagnées des effets dose-dépendants suivants: vertiges, somnolence et troubles de l'équilibre. Les différences entre la prégabaline et la gabapentine en ce qui concerne le suicide et les autres comportements à risque peuvent s'expliquer par les différences connues en matière de pharmacodynamie et de pharmacocinétique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.
- Les médecins peuvent signaler tout abus de prégabaline ou de gabapentine à l'AFMPS sur [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) (pas besoin de login).

## Références

- 1 Tracy DK. Gabapentinoids linked to new risks, including suicidal behaviour. *BMJ* 2019;365:l4021. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189536>.
- 2 Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA internal medicine* 2019. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30907944>.
- 3 Feron J. Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van gabapentine voor de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen? *Minerva* 2019;17:117-20.
- 4 Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, et al. Update on medical overuse. *JAMA Internal Medicine* 2018;179:240-6. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498374>.
- 5 Goodman C, Brett A. Gabapentin and pregabalin for pain — Is increased prescribing a cause for concern? *New England Journal of Medicine* 2017;377:411-4. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28767350>.
- 6 Anonymous. Potential for abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:26.
- 7 Wells C, Adcock L. Abuse and misuse of gabapentin: clinical evidence, safety, and guidelines. *CADTH Rapid Response Report* 2018, October 19, 2017.
- 8 Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS drugs* 2016;30:647-54. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312320>.
- 9 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information. ANSM 2016, 30/06/2016. url: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information>.

- 10** Therapeutics Initiative. Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified? Therapeutics Letter 2019;117, January. url: <https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/02/117.pdf>.
- 11** Davies K. Handling of gabapentin and pregabalin as Schedule 3 Controlled Drugs in health and justice commissioned services: letter from Kate Davies. NHS England 2019, January 2019. url: <https://www.england.nhs.uk/publication/handling-of-gabapentin-and-pregabalin-as-schedule-3-controlled-drugs-in-health-and-justice-commissioned-services/>.
- 12** Anonymous. Review of Gabapentin. Worst Pills Best Pills 2018, 16-3-2018.
- 13** Anonymous. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. NHS 2014, December 2014.
- 14** Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : abus et dépendances. La Revue Prescrire;32:116-8.
- 15** Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. BMJ 2013;347:f6747. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24212252>.
- 16** Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, et al. Substance misuse of gabapentin. Br J Gen Pract 2012;62:406-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22867659>.
- 17** Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. Addiction 2016;111:1160-74, 2016/01/01/. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265421>.
- 18** Young K. Greater risk for opioid-related death in patients coprescribed pregabalin. Physician's First Watch 2018, August 21. url: <https://www.jwatch.org/fw114494/2018/08/21/greater-risk-opioid-related-death-patients-coprescribed>.
- 19** Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : des morts notifiées. La Revue Prescrire 2018;38:830.
- 20** Anonymous. Gabapentin and risk of severe respiratory depression. Drug and Therapeutics Bulletin 2018;56:3-4, 2018/01/01/. url: <http://dtb.bmj.com/content/dtb/56/1/3.2.full.pdf>.
- 21** EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of meeting on 14-17 January 2019. European Medicines Agency 2019, 14 February 2019. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf).
- 22** EMA. PRAC recommendations on signals - Adopted at the 6-9 June 2017 PRAC meeting. European Medicines Agency 2017, 22 June 2017. url: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting_en.pdf).
- 23** Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : fibrillations auriculaires ? La Revue Prescrire 2019;39:107.
- 24** Rédaction Prescrire. Prégabaline : syndromes parkinsoniens? La Revue Prescrire 2018;38:264.
- 25** Bijl D. Geneesmiddelengeïnduceerde depressie en suïcidaliteit. Geneesmiddelenbulletin 2015;49:64-70.
- 26** Rédaction Prescrire. Gabapentine : risque suicidaire ? La Revue Prescrire 2005;25:589.
- 27** Bijl D. Anti-epileptica en het risico op suïcide, suïcidepoging en gewelddadige dood. Geneesmiddelenbulletin 2010;44:82-3.
- 28** Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. BMJ 2019;365:l2147. url: <https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l2147.full.pdf>.
- 29** Roy-Byrne P. Gabapentinoid medications might not be as benign as you think. NEJM Journal Watch 2019, July 2. url: <https://www.jwatch.org/na49346/2019/07/02/gabapentinoid-medications-might-not-be-benign-you-think>.
- 30** Elia J. Pregabalin associated with suicidality, other adverse outcomes, among the young. Physicians First Watch 2019, June 13. url: <https://www.jwatch.org/fw115513/2019/06/13/pregabalin-associated-with-suicidality-other-adverse>.
- 31** NICE. Gabapentin and pregabalin associated with increased risks of suicidal behaviour, injuries, unintentional overdose, and road traffic incidents. NICE Medicines Evidence Commentary 2019, October.
- 32** Rédaction Prescrire. Prégabaline : suicides. La Revue Prescrire 2019;39:911.
- 33** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201807. ANSM 2018, 16 Octobre 2018.

Focus

## Ondansétron déconseillé pendant le premier trimestre de la grossesse

L'**ondansétron** est un antiémétique qui est utilisé dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires ou induits par une chimiothérapie ou une radiothérapie. Il est parfois aussi utilisé *off-label* (c.-à-d. dans une indication ne figurant pas dans le RCP) dans les formes sévères de vomissements en période de grossesse (*hyperemesis gravidarum*).

En juillet 2019, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a émis un avis sur la prise d'ondansétron pendant la grossesse. Elle conclut que l'ondansétron est suspecté d'augmenter le risque de malformations oro-faciales. Les données concernant une augmentation du risque de malformations cardiaques sont contradictoires, mais un tel risque n'est pas exclu. En conséquence, le RCP de l'ondansétron sera adapté, et mentionnera que l'ondansétron ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse<sup>1</sup>.

### Contexte

Cet avis est basé principalement sur une étude publiée en 2018 sur 1,8 millions de femmes enceintes, chez qui une différence de risque de 3 cas supplémentaires de malformations oro-faciales (principalement des fentes palatines) pour 10.000 femmes exposées à l'ondansétron a été constatée. Le risque de malformation cardiaque ou toute autre malformation ne semble pas augmenté suivant cette étude<sup>2,3</sup>.

L'ondansétron, utilisé par voie intraveineuse à doses élevées, a été associé à un allongement de l'intervalle QT [voir Folia de novembre 2012], et la prudence s'impose donc chez les femmes déshydratées et présentant des troubles électrolytiques (par ex. une hypokaliémie).

Les autres antagonistes 5HT<sub>3</sub> (granisétron, palonosétron et tropisétron) n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'EMA. Les données sur leur utilisation pendant la grossesse étant absentes ou très limitées, une évaluation des risques ne peut pas être réalisée.

La question de la prise en charge des nausées et vomissements pendant la grossesse sera abordée prochainement dans nos Folia.

### Sources spécifiques

1 New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 2019 : p4. EMA/PRAC/347724/2019

2 Huybrechts, Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring JAMA. 2018;320(23):2429-2437. doi: 10.1001/jama.2018.18307

3 Haas D.M. Helping Pregnant Women and Clinicians Understand the Risk of Ondansetron for Nausea and Vomiting During Pregnancy. JAMA, 2018;320: 2425-26. DOI: 10.1001/jama.2018.19328

4 Huybrechts, Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations : A population-based cohort study previously JAMA. 2019 doi: 10.1001/jama.2019.18587

5 N Engl J Med 2013; 368: 814-23 (doi:10.1056/NEJMoa1211035)

6 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (10e édition, version électronique).

7 Rédaction Prescrire. Ondansétron et grossesse, un doute sur des malformations cardiaques Rev Prescrire 2016;36(387) :25-26

Pharmacovigilance

## Abus de venlafaxine

En février 2019, *La Revue Prescrire* mettait en garde contre l'abus de venlafaxine, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou IRSN<sup>1</sup>. Dans la base de données de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA), environ 13 cas d'abus de venlafaxine ont été enregistrés entre 2005 et 2016. Aux États-Unis, le National Poison Data System (NPDS) comptait entre 2000 et 2016 environ 1% d'abus parmi les utilisateurs de venlafaxine<sup>2</sup>. À très fortes doses (dans les cas rapportés, 5 à plus de 10 fois la dose quotidienne maximale de 375 mg), la venlafaxine aurait un *effet stimulant de type amphétamine*, qui provoque une dépendance chez certaines personnes. L'effet stimulant à fortes doses s'explique probablement par le fait que la recapture de la dopamine est également inhibée, outre l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Dans les cas décrits, des comprimés ou des gélules étaient broyés et administrés par voie sublinguale, nasale ou intraveineuse, afin d'obtenir aussi rapidement que possible l'effet stimulant. Ceci n'est pas sans risque, car à doses élevées ou en cas de surdosage, la venlafaxine peut être associée à des effets indésirables potentiellement très graves: douleurs thoraciques, hypertension, allongement de l'intervalle QT, tachycardie et agitation, mais également bradycardie, hypotension, faiblesse musculaire augmentant le risque de chutes, somnolence, vertiges, convulsions, coma et même décès<sup>1,2,3</sup>. L'abus va souvent de pair avec une dépendance à d'autres substances, telles que des opioïdes, le cannabis, la cocaïne et le midazolam. Une très grande prudence semble donc de mise lors de la prescription de venlafaxine en cas d'antécédents d'abus de substances.

### Sources générales

1 La Revue Prescrire. *Venlafaxine: abus et toxicomanies*. Février 2019, 39 (424) : p. 113.

2 Leonard JB et al. *Characterization of intentional-abuse venlafaxine exposures reported to poison control centers in the United States* Am J Drug Alcohol Abuse. 2019;45(4):421-426. DOI: 10.1080/00952990.2019.1599382

3 Martindale. The complete drug reference. *Venlafaxine hydrochloride*. Consulté le 6 septembre 2019.

4 Farmacotherapeutisch Kompas (FTK). *Venlafaxine*. Consulté le 6 septembre 2019.

Focus

## Réaction de la Société Belge de la Ménopause à l'article "Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif" paru dans les Folia de novembre 2019

Dans les Folia de novembre 2019, nous abordons une méta-analyse, parue dans *The Lancet*, concernant le risque de cancer du sein chez les femmes sous traitement hormonal de substitution (THS).

Dans un courrier adressé à la rédaction du CBIP (voir sous "plus d'infos"), la Société Belge de la Ménopause (SBM) a exprimé un certain nombre d'objections et de réflexions critiques.

Voici les principaux points de discussion.

- Dans cette méta-analyse, les résultats de la *Million Women Study*, une très vaste étude observationnelle, pèsent très lourd.
- Dans la méta-analyse, les résultats des études randomisées telles que la *Women's Health Initiative* (WHI) avec des estrogènes seuls, et les études avec la tibolone, ne pèsent pas suffisamment dans l'ensemble des études incluses ; par ailleurs, un certain nombre d'études observationnelles qui n'ont montré aucune augmentation du risque de cancer du sein, ne sont pas incluses.
- Les produits THS utilisés dans les études incluses ne sont plus ceux qui sont utilisés aujourd'hui en Belgique dans le cadre du THS.
- Globalement, le souci de la SBM est que la lecture de notre publication dissuade les femmes susceptibles de retirer un bénéfice réel d'un THS, et que leur qualité de vie s'en trouve donc limitée.

La SBM partage toutefois notre avis selon lequel le THS doit être prescrit selon l'indication (présence de symptômes ménopausiques modérés à sévères) et en concertation avec la patiente.

La rédaction du CBIP a sélectionné cette méta-analyse parce qu'elle rejoint une préoccupation réelle du grand public et du monde médical. Le fait que la méta-analyse ait été publiée dans une revue de premier ordre et par un groupe ayant une grande expertise sans conflits d'intérêts connus, nous a soutenu dans cette démarche.

L'objectif de la méta-analyse était principalement d'essayer d'objectiver les effets à long terme du THS, c'est-à-dire les effets liés à un traitement sur plusieurs années, mais aussi les effets dans les années suivant l'arrêt du THS (évaluation du risque sur une période de 20 ans). Pour ce faire, les études randomisées ne sont pas les plus adéquates. Les études randomisées fournissent les meilleures preuves en matière d'efficacité, mais leurs principales faiblesses sont leur durée relativement courte, la population de patients souvent sélectionnée et le nombre limité de patients. Pour évaluer les effets indésirables à long terme, les effets indésirables rares et l'utilisation dans des conditions réelles, on a recours à des études observationnelles telles que la *Million Women Study*. Les études de suivi d'études randomisées (les patients de l'étude WHI ont ainsi encore fait l'objet d'un suivi après la fin de l'étude) doivent également être considérées comme des études observationnelles, et n'ont pas reçu plus de poids dans la méta-analyse, en toute logique. Les études observationnelles présentent évidemment des faiblesses potentielles spécifiques (risque de biais et de facteurs de confusion). Il peut donc être intéressant de regrouper plusieurs études dans une méta-analyse afin de voir si les différentes études émettent des signaux similaires.

Comme nous l'indiquions dans notre article de Folia, la méta-analyse donne deux messages importants, l'un positif et l'autre moins. Le message positif est que l'utilisation d'estrogènes par voie vaginale n'a été associée à aucun signal de risque accru de cancer. De même, un THS (oral ou transdermique) à court terme n'entraîne pas de risque accru de cancer. Le message moins positif est qu'un THS (oral ou transdermique) à long terme, surtout lorsqu'il dure 5 ans ou plus, entraîne une légère augmentation des cas de cancer du sein invasif. Les chiffres sont mentionnés dans notre article et peuvent être discutés avec la patiente.

Le message de notre article de Folia ne consiste pas à dire que le THS doit être évité dans tous les cas: le THS reste la prise en charge la plus efficace des symptômes de la ménopause lorsqu'ils perturbent la qualité de vie. Une réévaluation régulière des symptômes et du rapport bénéfice/risque s'impose. Un THS à long terme (pendant 5 à 10 ans) chez certains groupes à risque, à d'autres fins, par exemple en prévention de l'ostéoporose, est d'un tout autre ordre. Ce type de traitement à long terme doit, tout particulièrement, faire l'objet d'une évaluation rigoureuse des bénéfices potentiels par rapport aux risques potentiels, en concertation avec la patiente.

Actualités

## Traces de NDMA dans des échantillons de metformine hors UE – Communiqué de l'EMA

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) vient de publier un communiqué à propos de la découverte de petites quantités de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) dans quelques lots de comprimés de metformine hors Union Européenne (UE). Ce communiqué est également répercuté sur le site de l'AFMPS. Le niveau de NDMA (cancérogène potentiel) trouvé dans ces échantillons est très bas et probablement inférieur au seuil présent dans certains produits consommables (aliments, eau).

**À ce stade, l'EMA déconseille aux patients de stopper leur traitement à base de metformine, les conséquences négatives du déséquilibre glycémique associé à l'arrêt du traitement dépassant largement les risques associés aux faibles taux de NDMA décelés dans les échantillons en question.**

Nous avons déjà publié des informations concernant la présence de NDMA dans des échantillons de sartans et ranitidine, et concernant la demande de l'EMA de contrôler la présence de NDMA pour l'ensemble des médicaments distribués sur le territoire de l'UE (voir Bon à Savoir du 17/09/2019 et le Folia de novembre 2019). Pour rappel, la formation de nitrosamines est possible durant le processus de synthèse des médicaments, dans certaines conditions, avec certains solvants, réactifs ou autres excipients. Pour plus de détails à ce propos, voir le document informatif de l'EMA. Une analyse d'échantillons de metformine distribuée en UE est en cours, et les résultats seront communiqués dès que possible. Nous ne manquerons pas de publier ces informations lorsqu'elles seront disponibles.

### Sources générales

1 6 december 2019. EMA update on metformin diabetes medicines. EMA/660975/2019 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-update-metformin-diabetes-medicines>

2 10 décembre 2019. Médicaments antidiabétiques contenant de la metformine : des traces d'une impureté de nitrosamine ont été détectées. [https://www.afmps.be/fr/news/medicaments\\_antidiabetiques\\_contenant\\_de\\_la\\_metformine\\_des\\_traces\\_dune\\_impurete\\_de\\_nitrosamine?fbclid=IwAR3wqPkMpvG0N0Zoc6xOthbGBVOAUUCMh3GcgJFF\\_ky\\_sWTbpvCl2g-Yt6s](https://www.afmps.be/fr/news/medicaments_antidiabetiques_contenant_de_la_metformine_des_traces_dune_impurete_de_nitrosamine?fbclid=IwAR3wqPkMpvG0N0Zoc6xOthbGBVOAUUCMh3GcgJFF_ky_sWTbpvCl2g-Yt6s)

3 19 september 2019. Information on nitrosamines for marketing authorisation holders. EMA/189634/2019.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf)

**Informations récentes janvier 2020****Nouveautés en première ligne**

- mélatonine

**Nouveautés en médecine spécialisée**

- doravirine et doravirine + lamivudine + ténofovir disoproxil

**Suppressions**

- clobétasone à usage topique
- collagénases injectables
- Préparations composées contre la toux et le rhume

**Indisponibilités de longue durée**

- céfadroxil sirop
- sulfure de sélénium

**Autres modifications**

- Programmes médicaux d'urgence

▼: 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).

**Nouveautés en première ligne****mélatonine (Mélatonine Pharma Nord®)**

**Positionnement** : Une nouvelle spécialité à base de **mélatonine à libération normale (Mélatonine Pharma Nord®, chapitre 10.1.3)** a pour indication le traitement à court terme du syndrome du décalage horaire chez l'adulte ("jet-lag"). Il existait déjà une spécialité de mélatonine à libération prolongée ayant uniquement l'indication "insomnie".

**Avis du CBIP**: La mélatonine, dans cette nouvelle indication, semble améliorer les symptômes liés au décalage horaire (fatigue et agitation), mais pas le sommeil. Si les effets indésirables les plus fréquents sont bénins, d'autres sont potentiellement plus graves. Le risque d'interactions médicamenteuses est important.

**Efficacité**

- La mélatonine semble améliorer les symptômes liés au décalage horaire (fatigue et agitation), mais pas le sommeil.
- Il n'existe pas d'étude comparative avec les autres approches médicamenteuses proposées dans le décalage horaire.

**Innocuité**

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont les céphalées et la somnolence (voir aussi Folia avril 2019).
- La mélatonine peut augmenter la fréquence des crises chez les patients présentant des convulsions. La prudence est conseillée aussi chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, des exacerbations ayant été décrites suite à la prise de mélatonine.
- A l'heure actuelle, il n'existe pas de données sur un éventuel risque d'accoutumance ou de dépendance.
- La mélatonine présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Elle est un substrat du CYP1A2 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Son association avec d'autres hypnotiques peut augmenter leurs effets sédatifs et indésirables. Dans une étude, le risque de somnolence matinale, nausées, confusion et activité réduite était plus important lorsque la mélatonine était associée au zolpidem, par rapport au zolpidem seul.
- La mélatonine doit être prise à destination à l'heure habituelle du coucher (pas avant 20h ni après 4h, heures à destination) et à distance des repas: minimum 2h avant ou après, 3h chez les patients diabétiques.<sup>1,2,3</sup>

**Posologie**: 1 comprimé p.j. pendant maximum 5 jours.

**Coût**: 20€ pour 30 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> janvier 2020

## Nouveautés en médecine spécialisée

### doravirine (Pifeltro®▼) et doravirine + lamivudine + ténofovir disoproxil (Delstrigo®▼ )

La **doravirine** est un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement du VIH-1. Elle est disponible comme spécialité seule (**Pifeltro**®▼, chapitre 11.4.3.1.3) ou en association avec la lamivudine et le ténofovir disoproxil (**Delstrigo**®▼ , chapitre 11.4.3.1.4).

#### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont : troubles du sommeil, dépression, céphalées, vertiges, somnolence, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, fatigue.
- Comme pour les autres antirétroviraux, un syndrome de restauration immunitaire est possible (voir Folia février 2019).
- La doravirine est un substrat du CYP3A4. La prise concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (entre-autres millepertuis, carbamazépine, phénytoïne, voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Concernant l'association **Delstrigo**®, les effets indésirables, contre-indications et interactions sont aussi ceux de la lamivudine et du ténofovir disoproxil. En particulier, elle est déconseillée en cas d'insuffisance rénale modérée ( ).<sup>4,5</sup>

**Posologie:** Pifeltro® ou Delstrigo®: 1 comprimé p.j.

#### Coût:

- Pifeltro® 335€ pour un mois de traitement, remboursé en
- Delstrigo® 524€ pour un mois de traitement, remboursé en

## Suppressions

### clobétasone à usage topique (Eumovate®)

La **clobétasone à usage topique (Eumovate**®, chapitre 15.2.3) est retirée du marché. D'autres corticostéroïdes moyennement puissants sont disponibles pour le traitement local des affections inflammatoires ou prolifératives de la peau. **Le CBIP rappelle** que plus la puissance du corticostéroïde est élevée, plus la durée de traitement doit être courte. On évitera l'application de corticostéroïdes puissants sur le visage et chez le jeune enfant.

### collagénases injectables (Xiapex®)

Les **collagénases injectables (Xiapex**®, chapitre 9.6) sont retirées du marché. Elles étaient proposées en injections locales pour le traitement de la maladie de Dupuytren et dans la maladie de La Peyronie.

### Préparations contre la toux et le rhume

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020, les préparations composées contre la toux et le rhume (chapitre 4.2.3.) sont retirées du marché. Ceci concerne les préparations officinales et les spécialités suivantes: **Acatar**®, **Broncho-Pectoralis Pholcodine**®, **Inalpin**®, **Baume pulmonaire**®, **Noscafex Expectorans**® et **Toplexil**®) (voir aussi le Bon à Savoir du 17 décembre 2019 et le communiqué de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé).

### Indisponibilités de longue durée

#### céfadroxil sirop (Duracef®)

**Duracef**® sirop (chapitre 11.1.1.2.1) est en "indisponibilité de longue durée" depuis janvier 2020. Il n'existe plus de céfadroxil disponible sous forme de sirop, et aucune autre forme convenant pour les enfants. Le Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire BAPCOC (édition 2019) propose le céfadroxil chez les enfants dans deux situations. Comme premier choix lors d'un mal de gorge aigu nécessitant un traitement antibiotique; dans ce cas l'amoxicilline est une alternative. Dans l'impétigo nécessitant une antibiothérapie orale, le céfadroxil est proposé comme alternative, la flucloxacilline étant le premier choix.

#### sulfure de sélénium (Selsun®)

Le **sulfure de sélénium sous forme de shampoing (Selsun®**, chapitre 15.1.3) est indisponible jusque août 2020. Cette spécialité est proposée pour le traitement de la séborrhée du cuir chevelu et du pityriasis versicolor. Le kétoconazole sous forme de shampoing est une alternative.

## Autres modifications

### Programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir le Bon à savoir du 6/11/2019.
- Le nivolumab (Opdivo®▼ , chapitre 13.6) et le trastuzumab emtansine (Kadcyla® , chapitre 13.6), ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS (Opdivo® et Kadcyla®).

### Sources spécifiques

- 1 Mélatonine Pharma Nord®, Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- 2 Mélatonine et les troubles du sommeil : pas mieux qu'un placebo. La Revue Prescrire, juillet-août 2006, 26 (274) ; 526
- 3 Melatonin : Safe, but Ineffective for Some Sleep Disorders. NEJM JWatch, April 2006
- 4 Pifeltro®, Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- 5 Delstrigo®, Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

### Sources générales

British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 6 janvier 2020

## Psoriasis d'origine médicamenteuse

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau. Le psoriasis le plus fréquent se présente sous forme de plaques. Des formes plus graves telles que le rhumatisme psoriasique, le psoriasis pustuleux et le psoriasis érythrodermique peuvent aussi, mais plus rarement, apparaître [voir aussi Folia mars 2018 (mis à jour le 22/10/2019)].

Le psoriasis n'a pas de cause connue. Des facteurs génétiques, immunologiques, infectieux, psychologiques et environnementaux ont été évoqués. Certains médicaments peuvent être la cause de psoriasis.

**La Revue Prescrire<sup>1</sup> a récemment listé les médicaments impliqués dans la survenue ou l'aggravation d'un psoriasis.** Le tableau ci-dessous reprend les principaux médicaments impliqués. Les données reposent essentiellement sur des rapports de cas, pour lesquels la causalité a été estimée sur base d'un "dechallenge" (le psoriasis a disparu après l'arrêt du médicament) et un éventuel "rechallenge" positif (réapparition en cas de reprise du médicament suspecté).

**La relation de causalité** entre la prise d'un médicament et le psoriasis est parfois difficile à établir car le tableau clinique d'un psoriasis d'origine médicamenteuse est proche de celui d'un psoriasis non médicamenteux et le délai d'apparition du psoriasis est parfois long après le début du traitement (de quelques semaines à plusieurs années).

**L'arrêt du médicament en cause** permet généralement une régression ou une disparition du psoriasis mais dans des délais parfois longs. L'instauration d'un traitement local ou par voie générale contre le psoriasis est parfois nécessaire.

Face à l'inefficacité d'un traitement contre le psoriasis, une cause médicamenteuse doit être envisagée car, souvent, tant que le médicament en cause est poursuivi, le traitement contre le psoriasis est peu ou pas efficace.

**En pratique.** En cas d'apparition ou d'aggravation d'un psoriasis, ou d'inefficacité du traitement contre le psoriasis, une cause médicamenteuse doit être envisagée. La nécessité d'arrêter le ou les médicament(s) suspecté(s) d'être à l'origine du psoriasis doit être évaluée en fonction de la gêne occasionnée, de la balance bénéfices-risques du ou des médicaments et des alternatives disponibles. Il faut aussi tenir compte du délai parfois long pour obtenir une amélioration du psoriasis.

### Tableau. Les principaux médicaments incriminés dans la survenue ou l'aggravation d'un psoriasis (liste non exhaustive)<sup>1</sup>

- Antihypertenseurs:
  - bêta-bloquants (y compris avec forme oculaire; délai d'apparition parfois long, jusqu'à 12 mois après le début de la prise du médicament)
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (délai d'apparition en moyenne: 6 semaines après le début de la prise du médicament)
  - sartans (le plus souvent dans la 1<sup>e</sup> année du traitement)
  - antagonistes du calcium
- Lithium (délai de plusieurs mois), bupropione.
- Anti-infectieux: terbinafine, tétracyclines, voriconazole.
- Immunomodulateurs: inhibiteurs du TNF [voir Folia juillet 2019; délai d'apparition entre quelques semaines et quelques années après le début de la prise du médicament, généralement dans la 1<sup>e</sup> année de traitement], abatacept, interférons\*, léflunomide, ustékinumab.
- Antitumoraux divers: avélumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, thalidomide, imiquimod, inhibiteurs de tyrosine kinases tels que l'imatinib.

\* Selon les ouvrages de référence Martindale (version en ligne) et *Meyler's Side Effects of Drugs* (16<sup>e</sup> édition) des cas (d'exacerbation) de psoriasis ont été rapportés avec les divers interférons (interféron alpha, bêta et gamma). Le risque semble le mieux documenté pour l'interféron alpha.

**Note:** l'arrêt brutal d'un corticostéroïde administré par voie générale ou locale peut être à l'origine d'exacerbations du psoriasis par effet rebond, notamment du psoriasis érythrodermique ou du psoriasis pustuleux généralisé.

### Source spécifique

1 Psoriasis d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2019; 39: 745-9

## **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.