

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2021****ACTUALITÉS**

Ce mois-ci dans les Folia

Ajout d'un antipsychotique à un antidépresseur chez l'adulte dépressif : suspicion d'une augmentation du risque de mortalité

COVID-19: pas de risque majoré chez les utilisateurs d'AINS selon une étude

COVID-19: des études en conditions réelles, sur la protection conférée par les vaccins Pfizer et AstraZeneca contre la COVID-19, donnent des résultats encourageants, à interpréter avec prudence

**FOCUS**

Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques

Cet article explique comment procéder au sevrage progressif des opioïdes. Des schémas de sevrage concrets sont proposés pour la morphine, l'oxycodone, le tramadol et le fentanyl.

Sémaglutide orale : le premier analogue du GLP-1 par voie orale (avec mise à jour du 14/12/2021)

**AUDITORIUM**

Nouvel e-learning : Comment lire une RCT ? 2e partie : interprétation des résultats d'une étude

**NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS****Nouveautés en médecine spécialisée**

- misoprostol (Angusta®)

**Nouveautés en oncologie**

- giltéritinib (Xospata®▼)
- mogamulizumab (Poteligeo®▼)

**Retours sur le marché**

- ulipristal (Esmya®)

**Nouvelles indications**

- dapagliflozine (Forxiga®)

**Nouvelle voie d'administration**

- infliximab s.c. (Remsima® sol. inj. s.c.)

**Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- acide salicylique (Duofilm®)

- acide 5-aminolévulinique (Effala®)
- béclométhasone poudre à inhaler (Beclophar®)
- charbon activé + citrate de magnésium + méthénamine (Carbobel®)
- estradiol + progestérone (Duogestan®)
- mestérolone (Proviron®)
- ribavirine (Copegus®)

**Autres modifications**

- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes médicaux d'urgence (MNP)

Actualités

## Ce mois-ci dans les Folia

Dans ce numéro des Folia, nous consacrons un article détaillé au sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques (non cancéreuses). L'utilisation de médicaments opioïdes a beaucoup augmenté dans de nombreux pays ; c'est un problème majeur de santé publique aux Etats-Unis mais en Europe également. Divers opioïdes sont concernés (morphine, oxycodone, buprénorphine, fentanyl, tramadol,...) et tous peuvent entraîner de la dépendance et de nombreux effets indésirables. Nous discutons de façon concrète la mise en route et la réalisation d'un sevrage progressif.

Le sémaglutide est le premier des analogues du GLP1 disponible par voie orale dans le traitement du diabète de type 2. Les propriétés du sémaglutide oral semblent similaires à celles du sémaglutide injectable ainsi qu'à celles des autres analogues du GLP1, à savoir un bénéfice sur le contrôle glycémique et le poids, sans aggraver le risque d'hypoglycémies, mais au prix de fréquents effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. La présence d'un excipient particulier dans cette forme orale implique une adhésion stricte au mode de prise.

Focus

## Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques

Les opioïdes sont de plus en plus souvent utilisés pour soulager les douleurs chroniques non cancéreuses, bien que le bénéfice d'un traitement prolongé soit peu étayé. De plus en plus de données scientifiques montrent au contraire une perte de leur effet analgésique à long terme en raison d'une tolérance. Ils sont en outre susceptibles de provoquer une dépendance psychique et physique et leurs effets indésirables peuvent être potentiellement graves. Au moment de décider l'initiation d'un traitement par opioïdes, après évaluation du rapport bénéfices/risques, il faudrait déjà en anticiper l'arrêt progressif. Dans certains cas, les patients continuent toutefois à utiliser des opioïdes pour éviter les symptômes du sevrage liés à leur arrêt. Que faire ?

L'objectif de cet article est de fournir aux médecins généralistes et aux pharmaciens **quelques schémas de sevrage concrets (« tapering schemes ») pour les opioïdes les plus couramment utilisés** chez les patients souffrant de **douleurs chroniques non cancéreuses**, en tenant compte du contexte belge.

L'article fournit une réponse aux questions suivantes :

1. Pourquoi effectuer un sevrage des opioïdes ?
2. Comment effectuer un sevrage des opioïdes en cas de douleurs chroniques non cancéreuses ?
  - Existe-t-il des guides de pratique clinique ?
  - Dans quels cas et chez quels patients un sevrage d'opioïdes s'impose-t-il ?
  - Quelles sont les règles de base ?
  - Combien de temps faut-il compter pour un sevrage d'opioïdes ?
  - Doit-on privilégier une préparation à libération immédiate ou à libération modifiée ?
  - Qu'en est-il des dispositifs transdermiques de fentanyl et de buprénorphine ?
  - Que faire en cas d'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes ?
  - Que faire en cas d'apparition de symptômes de sevrage ?
3. Quels schémas de sevrage peut-on suivre dans la pratique, tenant compte du contexte belge ?
  - Morphine (à libération modifiée)
  - Oxycodone (à libération modifiée)
  - Tramadol
  - Fentanyl sous forme de dispositif transdermique

### 1. Pourquoi effectuer un sevrage des opioïdes ?

Au cours de ces dix dernières années, la consommation d'opioïdes a énormément augmenté en Belgique. Environ 10% de la population consomme au moins un des médicaments suivants, pour diverses raisons : tramadol, tilidine, oxycodone, patchs de fentanyl ou piritramide. La Belgique suit en cela une tendance mondiale. Vu les nombreux effets indésirables des opioïdes, cette tendance constitue une menace pour la santé publique.

En 2017, le tramadol, la tilidine, l'oxycodone, les patchs de fentanyl et le piritramide représentaient 80% de la consommation totale de tous les opioïdes remboursés vendus en pharmacie. La quantité totale consommée (calculée en millions de DDD, *defined daily doses*) de ces 5 médicaments a augmenté de 82% entre 2006 et 2017. En particulier la consommation (calculée en millions de DDD, *defined daily doses*) de tramadol (+114%), de fentanyl (+81%) et d'oxycodone (+248%) a très fortement augmenté au cours de cette période, tandis que la consommation de tilidine (-17%) a diminué et que la consommation de piritramide (+4%) est restée plus ou moins stable. Le nombre de patients ayant pris au moins un de ces médicaments a augmenté de 88%, atteignant 1.104.485 assurés<sup>1</sup>.

Le rôle des opioïdes dans le traitement des douleurs aiguës et des douleurs cancéreuses est bien connu. Cette connaissance est extrapolée à tort aux *douleurs chroniques non cancéreuses*. Par « douleurs chroniques non cancéreuses », on entend tout état douloureux qui persiste ou récidive pendant plus de 3 mois et qui n'est pas associé à un cancer. Il s'agit d'un syndrome douloureux multifactoriel dont le développement et l'évolution est déterminée par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux<sup>5, 10</sup>.

### Pourquoi effectuer un sevrage progressif des opioïdes (« tapering ») en cas de douleurs chroniques non cancéreuses ?

1. Un nombre croissant de synthèses méthodiques montrent qu'il existe **peu de preuves scientifiques** en faveur de la supériorité d'un traitement prolongé par opioïdes (y compris le tramadol) par rapport à d'autres traitements analgésiques dans les douleurs chroniques non cancéreuses<sup>8, 11, 12</sup>. Il existe davantage de preuves en faveur des interventions non pharmacologiques, telles

que la thérapie cognitivo-comportementale, les programmes d'exercices physiques et les programmes d'autogestion (apprenant au patient à gérer sa douleur)<sup>7, 11, 12</sup>.

En janvier 2021, à l'instigation de l'*European Pain Federation (EFIC)* et avec la collaboration et le soutien de 9 autres organisations européennes, des recommandations ont été publiées sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses. Ces recommandations s'appuient sur les recommandations scientifiquement fondées les plus récentes (provenant de synthèses méthodiques de RCT ou d'études observationnelles), ainsi que sur des guides de pratique clinique (étayés par des données indirectes, des RCT, des études de cas, des études cas-témoins ou une expertise clinique). Voici les principales recommandations :

- Optimisez d'abord les traitements non opioïdes, tels que les interventions non médicamenteuses (p.ex. exercices, physiothérapie, traitement psychologique) et les analgésiques non opioïdes.
- Ne prescrivez pas d'opioïdes dans les syndromes douloureux chroniques primaires (c'est-à-dire les douleurs nociplastiques, telles que migraines, céphalées de tension, syndrome du côlon irritable ou fibromyalgie).
- Les opioïdes ne constituent pas un traitement de premier choix pour les syndromes douloureux chroniques secondaires (c'est-à-dire les douleurs nociceptives et/ou neuropathiques). Des traitements non médicamenteux ou des analgésiques non opioïdes sont à privilégier.
- Un essai de traitement aux opioïdes est recommandé lorsque les traitements non médicamenteux et les analgésiques non opioïdes s'avèrent inefficaces ou sont mal tolérés, contre-indiqués ou non disponibles.

2. Il existe de plus en plus de preuves attestant que les opioïdes sont **nocifs** à long terme, surtout à fortes doses<sup>5</sup>:

- L'effet analgésique des opioïdes diminue avec le temps en raison du phénomène de tolérance,
- ils peuvent induire une dépendance psychique et physique (avec risque de surdoses) et une hyperalgésie (« hyperalgésie induite par les opioïdes »).

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est un syndrome clinique observé chez les patients exposés de manière prolongée aux opioïdes, qui se traduit par une augmentation de la sensibilité à la douleur, augmentation liée à la prise d'opioïdes. Cliniquement, l'HIO se manifeste par :

- une augmentation de l'intensité de la douleur au fil du temps.
- l'extension de la douleur au-delà de la zone initialement douloureuse.
- une hypersensibilité à des stimuli douloureux externes.

Des méthodes ont été développées dans le cadre d'études cliniques pour mesurer l'hyperalgésie chez les patients, mais jusqu'à présent, il n'existe pas de bonne méthode pour l'évaluation quantitative sensorielle de l'hyperalgésie induite par les opioïdes spécifiquement.

- Le risque d'autres effets indésirables augmente également avec l'augmentation des doses : apnée du sommeil, hypogonadisme, dysfonctionnement sexuel, immunosuppression, sédation, euphorie, risque accru de chutes, fractures, nausées et vomissements, constipation, occlusion intestinale, dépression respiratoire, hypotension orthostatique et mortalité accrue.  
Environ 80% des personnes exposées de manière prolongée aux opioïdes dans le cadre d'un *traitement de douleurs chroniques non cancéreuses* présentent au moins 1 effet indésirable<sup>2</sup>.
  - Bien que l'on ne puisse pas définir de valeur-seuil exacte, plusieurs guidelines indiquent que la prise quotidienne de plus de 90 mg de morphine orale (ou la dose équivalente d'autres opioïdes) augmente considérablement le risque d'effets indésirables, sans qu'il y ait un bénéfice supplémentaire<sup>4, 5, 9</sup>. Cela ne veut pas dire que de faibles doses ne peuvent pas provoquer des effets indésirables. Ce constat souligne plutôt que l'administration de doses élevées de morphine en cas de contrôle insuffisant de la douleur n'est pas une bonne stratégie dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.
3. Plusieurs synthèses méthodiques ont montré qu'après le sevrage de l'opioïde, **la douleur perçue n'avait pas augmenté**, ou avait même diminué, par rapport à la douleur perçue pendant le traitement. Le sevrage progressif de l'opioïde améliore en outre les capacités fonctionnelles générales et la qualité de vie.<sup>2</sup>
4. Un obstacle important est que de nombreux patients préfèrent continuer à prendre leur(s) opioïde(s) afin d'éviter les **symptômes de sevrage** désagréables qui peuvent être associés à l'abandon progressif des opioïdes (voir « Plus d'infos »). Les patients craignent également des douleurs non contrôlées une fois que les opioïdes ont été arrêtés. Or le sevrage des opioïdes ne va pas nécessairement de pair avec de tels effets.

Les symptômes de sevrage peuvent être très divers :

Les symptômes de sevrage sont les suivants :

- Sudations
- Rhinorrhée
- Nausées
- Diarrhée
- Crampes abdominales
- Piloérection
- Dilatation des pupilles
- Agitation, tremblements
- Tachycardie
- Anxiété
- Anhédonie
- Insomnie
- Envie de reprendre des opioïdes

## 2. Comment effectuer un sevrage des opioïdes en cas de douleurs chroniques non cancéreuses ?

### Existe-t-il des guides de pratique clinique ?

Il n'existe pas de guides de pratique clinique en Belgique ni aux Pays-Bas.<sup>3</sup> En 2016, « un guideline » a été publié aux États-Unis par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), suivi d'un guideline canadien en 2017.<sup>4,5</sup> L'*Australian Prescriber* (2019) et le *Red Whale* (2020) ont publié un article de synthèse qui propose des schémas de sevrage permettant aux médecins généralistes d'entreprendre le sevrage progressif d'opioïdes chez les patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses.<sup>2,7</sup> Les interventions destinées à réduire la consommation d'opioïdes étant hétérogènes et les études à ce sujet étant de faible qualité, il n'est pas possible de comparer l'efficacité de ces interventions, qui incluent notamment des protocoles de sevrage des opioïdes.<sup>6</sup> En général, on s'appuie sur l'avis d'experts. Les schémas de sevrage progressif présentés ci-dessous sont basés sur les guidelines précités, adaptés au contexte belge. Ils ne constituent pas un guide de pratique clinique, mais offrent un outil au médecin généraliste pour la réduction progressive des opioïdes.

Un schéma de sevrage sera toujours établi en fonction de l'avis du patient et de l'objectif fixé au départ : vise-t-on une réduction de la dose ou un arrêt complet de l'opioïde ? Le sevrage prend du temps et il est difficile d'en prévoir l'évolution en raison de la variabilité interindividuelle.

### Dans quel cas et chez quels patients doit-on procéder à l'arrêt progressif des opioïdes ?

Il faut envisager de diminuer progressivement ou d'arrêter les opioïdes dans les situations suivantes<sup>7</sup>:

- L'objectif fixé au début du traitement opioïde, à savoir la réduction de la douleur et l'amélioration des capacités fonctionnelles, n'est pas atteint.
- La pathologie sous-jacente n'est plus présente (p.ex. prothèse après arthrose de la hanche).
- Les avantages des opioïdes ne l'emportent pas sur les effets indésirables.
- On soupçonne que le médicament est vendu ou utilisé par d'autres personnes que le patient.
- Le patient prend plus de 90 mg de morphine (ou une dose équivalente) par jour sans être suivi par un spécialiste. Il ne faut pas oublier d'additionner tous les opioïdes (y compris le tramadol et la codéine) pris quotidiennement par le patient (c.-à-d. comprimés/gélules, sirop, patches) pour calculer la dose quotidienne totale.<sup>13</sup>
- Le patient appartient aux groupes à haut risque suivants ou présente les pathologies suivantes :
  - **Contre-indication absolue à l'utilisation d'opioïdes** : femmes enceintes, syndrome d'apnées du sommeil.
  - **Risque accru de toxicité** : personnes de plus de 65 ans, syndrome d'apnées du sommeil, insuffisance rénale et/ou hépatique, polypharmacie (p.ex. benzodiazépines).
  - **Risque accru de dépendance/surdose** : antécédents de surdose, antécédents de toxicomanie, internement ou troubles mentaux.

Il est préférable de s'adresser à un centre spécialisé dans les cas suivants :

- Le patient prend plus de 300 mg de morphine par jour (ou doses équivalentes).
- En présence d'indices sérieux de dépendance et d'abus d'opioïdes.

La dépendance se caractérise par :

- une tolérance : des doses plus élevées d'un médicament sont nécessaires pour obtenir le même effet souhaité
- des symptômes de sevrage : les symptômes apparaissent lors de tentatives de réduction ou d'arrêt du traitement médicamenteux.

Dans plusieurs cas, l'oxycodone a été associée à un état de dépendance après seulement 1 mois de prise. Parmi les patients qui continuent de prendre des opioïdes au-delà de 3 mois de traitement, 50% en prennent encore après 1 an.<sup>7</sup>

Les situations suivantes doivent faire évoquer une dépendance aux opioïdes :

- Utilisation prolongée dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses.
- Troubles psychiatriques ou traumatisme émotionnel important.
- Antécédents personnels ou familiaux de toxicomanie.
- Le patient dit avoir perdu son ordonnance, prend des doses plus élevées que ce qui avait été convenu, demande (d'urgence) une nouvelle ordonnance plus tôt que prévu.
- La famille se dit préoccupée par l'utilisation d'opioïdes.
- Refus de discuter de la consommation d'opioïdes.
- Nomadisme médical pour obtenir des prescriptions d'opioïdes.
- Altération du fonctionnement social (interactions sociales, problèmes sur le lieu de travail).
- Refus d'être orienté vers un spécialiste pour prendre en charge le problème sous-jacent.

## Quelles sont les règles de base ?

- **Vérifier la motivation du patient.** Avant de commencer un sevrage progressif, il faut prendre le temps d'explorer les attentes du patient. La décision d'arrêter l'opioïde doit être assumée par le patient. Il revient au médecin de le soutenir dans cette démarche en assurant un bon suivi et en proposant un plan de gestion de la douleur (sans médicament opioïde) soigneusement mis au point.<sup>2, 5</sup> En l'absence de telles conditions, les chances de réussite sont faibles.
- **Optez si possible pour une approche pluridisciplinaire.** Il a été démontré qu'une collaboration pluridisciplinaire bien coordonnée entre le patient, le médecin généraliste, le pharmacien, le psychologue, le kinésithérapeute et le spécialiste de la douleur réduit l'intensité de la douleur et améliore les éventuels symptômes dépressifs.<sup>2, 5</sup>
- **Un suivi régulier est nécessaire.** Selon l'évolution, l'apparition de symptômes de sevrage et la situation individuelle du patient, il peut être nécessaire de ralentir le rythme de sevrage ou de faire une pause.
- **Fixez des objectifs intermédiaires réalistes.** Le sevrage progressif est réussi tant que le patient progresse, c'est-à-dire qu'il atteint les objectifs intermédiaires visés (par exemple, le patient a bien supporté la nouvelle réduction de dose du plan de sevrage, qui n'a pas eu d'impact négatif sur ses capacités fonctionnelles, voire même un effet positif). Ceci est déterminé individuellement. Il est important de souligner que le fait de ne pas atteindre un objectif ne doit pas être ressenti comme un échec mais que cela fait partie du processus. Un objectif non atteint doit inciter à réévaluer le plan de sevrage. Les chances de réussite sont plus grandes lorsque le patient bénéficie, en plus d'un soutien professionnel, du soutien de sa famille et de ses amis.
- **Le sevrage progressif est un processus qui demande du temps et de la patience.** Il se peut que certains patients ne parviennent pas à arrêter complètement l'opioïde, mais toute réduction de dose est bénéfique. L'arrêt de l'opioïde ne doit pas toujours être l'objectif final. Si les conditions ne sont pas idéales pour la poursuite du plan de sevrage, on peut décider de *suspendre le sevrage et le reprendre plus tard*. La motivation du patient est essentielle.
- **Attendez-vous à des symptômes de sevrage et préparez-y le patient.** *Plus le sevrage est lent, moins le risque est grand, mais il n'est jamais tout à fait exclu.* En présence de symptômes de sevrage, il faut envisager d'ajuster la vitesse de sevrage. Voir également le chapitre « Que faire en cas de symptômes de sevrage ».
- **Augmentation des douleurs et hyperalgésie.** Le *sevrage* peut entraîner une augmentation temporaire de la douleur et une hyperalgésie. Il est important que le médecin ou le pharmacien souligne que ces symptômes s'améliorent dans la plupart des cas en 1 à 2 semaines. Les symptômes peuvent parfois persister pendant des semaines, voire des mois, mais cela concerne principalement les personnes ayant été exposées aux opioïdes pendant longtemps et ayant développé une dépendance aux opioïdes.
- **En cas de doute, demandez l'avis d'un spécialiste de la douleur.**
- **Utilisez des schémas de sevrage clairs et des piluliers adaptés, résultant d'une concertation entre médecin et pharmacien.**

## Quelle rythme de sevrage choisir ?

Il n'existe pas de base scientifique solide pour déterminer la vitesse de sevrage optimale.<sup>2, 5</sup> Le sevrage se fera de préférence suffisamment lentement pour réduire autant que possible les symptômes de sevrage : d'autant plus lentement que la durée d'utilisation est longue ou que la dose utilisée est forte.

Les intervalles de temps et le pourcentage des paliers de décroissance posologique varient dans les différents guides de pratique clinique.<sup>2, 4, 5, 6</sup> Nous nous appuyons ici essentiellement sur l'outil « *The Opioid Taper Decision Tool* », qui est basé sur le *guideline des CDC* (2016).<sup>6</sup> Les termes suivants sont généralement utilisés : « *slowest taper* », de « *slower taper* », « *faster taper* » en « *rapid taper* ».

**Tableau : aperçu des différents rythmes de sevrage possibles**

<b>SLOWEST</b> extrêmement progressif	<b>SLOWER</b> progressif	<b>FASTER</b> assez rapide	<b>RAPID</b> rapide
Schéma de sevrage sur plusieurs années	Schéma de sevrage sur plusieurs mois voire années	Schéma de sevrage sur quelques semaines	Schéma de sevrage sur quelques jours
Réduction de <b>2 à 10%</b> de la dose initiale <b>toutes les 4 à 8 semaines.</b>	Réduction de <b>5 à 20%</b> de la dose initiale <b>toutes les 4 semaines.</b>	Réduction de <b>10 à 20%</b> de la dose initiale <b>chaque semaine.</b>	Commencer par réduire de <b>20 à 50% de la dose initiale</b> , puis réduire de <b>10 à 20% chaque jour.</b>
Envisagez ce schéma chez les patients qui prennent <b>depuis des années déjà de fortes doses d'opioïdes à longue durée d'action.</b>	<b>Il s'agit du schéma de sevrage le plus couramment utilisé.</b>	Ce schéma peut être appliqué <b>en cas d'exposition aux opioïdes &lt; 3 mois</b> , ou si l'objectif de <b>l'essai de traitement</b> aux opioïdes (voir Plus d'infos) n'est pas atteint.	Ce schéma peut s'avérer nécessaire en cas d'apparition d'effets indésirables graves, en cas de surdose par exemple. Vu le risque accru de symptômes de sevrage, il est préférable de réaliser ce schéma <b>sous la surveillance d'un spécialiste.</b>

Bien que ce ne soit l'objet de cet article, voici comment réaliser un **essai de traitement** aux opioïdes en cas de douleurs, selon la ressource « *Opioids Aware* », développée par le *Royal College of Anaesthetists* du Royaume-Uni :

- Délimitez clairement, en concertation avec votre patient, les objectifs que vous souhaitez atteindre en initiant le traitement aux opioïdes : réduction évaluable de la douleur et objectif fonctionnel (p.ex. amélioration du sommeil, reprise du travail, ...)
- Si les douleurs sont continues, instaurer un essai pendant 1 à 2 semaines ; en cas de douleurs intermittentes, le traitement d'essai doit être suffisamment long pour traiter 2 à 3 épisodes de douleur.
- Utilisez une préparation à courte durée d'action, avec des doses fixes de 5 à 10 mg de morphine (ou équivalent).
- Si une dose unique de 20 mg de morphine à *libération immédiate* ne réduit pas la douleur, il est peu probable que les opioïdes aient un effet bénéfique à plus long terme.
- Évaluez régulièrement, en étant attentif aux effets indésirables, les objectifs fixés et le calendrier exact de prise des doses.
- En l'absence d'amélioration ou en cas d'amélioration inférieure à 30%, il est peu probable qu'un traitement prolongé aux opioïdes soit efficace.
- Si une amélioration des douleurs est observée, ce bénéfice doit être évalué en fonction de l'objectif fonctionnel fixé et des effets indésirables.
- Toutes ces données sont soigneusement consignées dans le dossier.

### Doit-on privilégier une préparation à libération immédiate ou à libération modifiée?

D'après le guideline des CDC et le guideline canadien, **il est préférable de remplacer autant que possible les opioïdes oraux à libération normale (*immediate release, IR*) par des préparations à libération modifiée (*modified release, MR*)** selon un schéma posologique fixe, ce qui réduit les moments de prise à 1 ou 2 fois par jour, et réduit aussi la préoccupation cognitive (càd le temps passé à se focaliser sur le traitement opioïde)<sup>5</sup> Les patients peuvent être réticents à cette approche, car les opioïdes à courte durée d'action ayant un effet plus rapide, ils peuvent donner au patient l'impression d'avoir un contrôle sur la douleur ressentie. Les fluctuations continues des concentrations plasmatiques des opioïdes à courte durée d'action (utilisés de manière irrégulière) augmentent les symptômes de sevrage et ralentissent le processus de sevrage.<sup>5</sup>

Des préparations à libération normale **peuvent toutefois être envisagées à la fin d'un plan de sevrage**, lorsque les préparations à libération modifiée (MR) sont utilisées à leur plus faible dose disponible, mais que le patient ne parvient pas à franchir l'étape vers un arrêt complet du traitement opioïde (les comprimés MR n'étant pas sécables).

Dans les schémas de sevrage proposés dans le présent article, il a été décidé par consensus, et conformément au guideline des CDC et au guideline canadien, de passer à des préparations à libération modifiée (MR) pour faciliter la gestion du sevrage. La prise est ainsi limitée à 2 doses toutes les 12 heures, ce qui rend le sevrage progressif moins complexe et entraîne moins de fluctuations des concentrations plasmatiques. Cela réduit le risque d'un éventuel effet « flash » (une brève sensation de plaisir que le patient ressent parfois peu après avoir pris l'opioïde).

La pratique qui consiste à passer d'une préparation à libération normale à une préparation à libération prolongée (MR) est encore peu étayée actuellement. Les guidelines mentionnés ci-dessus s'appuient sur les avis d'experts, qui divergent.<sup>5</sup>

Le guide de sevrage « Handreiking afbouw opioïden » récemment publié par l'IVM (Instituut Verantwoord Medicijngebruik, mars 2021) propose à la fois des schémas de sevrage pour les préparations d'opioïdes à libération normale (IR) et les préparations à libération prolongée (MR). Le choix entre ces deux types de préparations est déterminé par la raison du sevrage, la présence ou l'absence de douleurs, la dose et la durée d'utilisation, une comorbidité éventuelle et la préférence du patient.<sup>14</sup>

## Qu'en est-il des dispositifs transdermiques de fentanyl et de buprénorphine ?

### Dispositifs transdermiques de fentanyl

Pour le sevrage du fentanyl, il est préférable de réduire progressivement jusqu'à la plus faible dose disponible sous forme de patch, à savoir 12,5 µg/heure. Il existe suffisamment de préparations commerciales en Belgique pour permettre un rythme de sevrage progressif (« *slower taper* »), qui consiste à réduire par paliers de 5-20%. Une fois atteinte la plus faible dose disponible sous forme de patch (12,5 µg/h), on peut passer à une préparation opioïde orale à libération modifiée, par exemple l'oxycodone, en suivant la stratégie de rotation des opioïdes (voir dispositifs transdermiques de fentanyl). Pour la stratégie de rotation des opioïdes, la liste d'équivalence peut être utilisée (**Tableaux 8a et 8b du Répertoire**), en demandant éventuellement l'avis d'un spécialiste de la douleur.

### Dispositifs transdermiques de buprénorphine

Le sevrage des patchs de buprénorphine est un peu plus compliqué. Si l'on veut appliquer le rythme de sevrage progressif (« *slower taper* »), il n'existe pas de préparations commerciales intermédiaires permettant de réduire la dose par paliers de 5 à 20% (par exemple entre 70 et 52,5 µg/1h et entre 52,5 et 35 µg/1h). Des dispositifs à libération modifiée sur 7 jours sont disponibles à l'étranger, à des doses plus faibles (5, 10, 15 et 20 µg/h), ce qui permettrait un rythme de sevrage progressif. **Mais ce n'est donc pas le cas en Belgique.** Par conséquent, **le CBIP est d'avis que le sevrage progressif des patchs de buprénorphine se fait de préférence par le biais d'un spécialiste de la douleur, ce qui permet un meilleur suivi, et non en première ligne.**

Dans la pratique des soins palliatifs et dans certaines cliniques de la douleur, les patchs sont parfois coupés, en usage *off-label*, afin de pouvoir réduire (ou augmenter) plus progressivement les doses. Une telle méthode est toutefois déconseillée dans les RCP et les guides de pratique clinique. Voir plus loin, sous « **+ plus d'infos** ».

La rotation d'un patch de buprénorphine vers une préparation orale à libération modifiée n'étant pas sans risque (les doses étant plus élevées), une telle rotation se fera de préférence sous la surveillance d'un spécialiste.

Les patchs actuels de buprénorphine et de fentanyl sont des patchs matriciels, ce qui signifie que d'un point de vue galénique, leur découpage est possible (contrairement aux patchs de type réservoir).<sup>14</sup>

Le guide de sevrage « Handreiking afbouw opioïden » de l'IVM (Instituut Verantwoord Medicijngebruik, mars 2021) indique que les patchs de buprénorphine et de fentanyl peuvent être découpés pour permettre un retrait progressif. L'IVM signale aussi que cette pratique n'est pas étayée par des preuves scientifiques. Aux Pays-Bas cependant, des préparations plus faiblement dosées sont disponibles, avec des concentrations intermédiaires. En Belgique, pour rendre possible un sevrage progressif, il faudrait découper les patchs en 4 ou en 8 ; impossible alors de garantir un dosage exact. Autre incertitude : que faut-il faire avec les parties restantes du patch ? Peut-on les conserver pour les réutiliser (et si oui, comment et pendant combien de temps), ou doit-on les jeter ?

Si le patch est quand même découpé, le médecin généraliste ou le pharmacien se trouve dans une zone grise, tant sur le plan médico-légal (usage off-label) que sur le plan médical (risques, garantie du bon dosage ?).

Vu les incertitudes et le manque de fondements scientifiques, il a été décidé par consensus de ne pas recommander le découpage des patchs et d'orienter, pour le sevrage des patchs de buprénorphine, vers un spécialiste de la douleur. Pour le sevrage du fentanyl, un schéma est proposé, dans lequel une rotation d'opioïdes est effectuée une fois atteinte la plus faible dose disponible (voir Fentanyl sous forme de dispositif transdermique).

### Que faire en cas d'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes ?

Si le patient prend simultanément **plusieurs opioïdes**, on peut opter de **réduire progressivement chaque opioïde séparément** ou de **leur substituer 1 préparation opioïde orale à libération modifiée**. Dans ce dernier cas, il importe de calculer la dose quotidienne totale d'équivalent morphine, en utilisant des tableaux de rotation des opioïdes (tels que les **Tableaux 8a et 8b** du Répertoire). L'avantage de cette approche est que les schémas posologiques s'en trouvent simplifiés. Le choix pour l'une ou l'autre approche dépend de l'expérience et des préférences du patient : ainsi, on peut par exemple commencer par réduire progressivement l'opioïde ayant le moins d'effet selon le patient. Cet opioïde pourra être réduit plus facilement, ce qui peut donner confiance au patient anxieux quant à l'évolution du sevrage.<sup>5</sup>

### Que faire en cas d'apparition de symptômes de sevrage ?

Au cours du retrait progressif, des symptômes de sevrage peuvent apparaître ou une augmentation temporaire de la douleur peut être observée. En général, les symptômes de sevrage disparaissent en 1 à 2 semaines, mais en cas d'exposition prolongée aux opioïdes (pendant plusieurs mois voire années), ces symptômes peuvent parfois persister pendant des semaines, voire des mois.<sup>2</sup> On peut éventuellement ajouter du paracétamol ou un AINS (ou en augmenter la dose) pendant une courte période, comme traitement analgésique non opioïde. Si une étape du sevrage n'est pas tolérée, il est préférable de faire une pause et de maintenir la dose précédente du schéma de sevrage jusqu'à ce que le patient soit prêt à reprendre le retrait progressif, éventuellement à un rythme plus lent. **Il faut absolument éviter de revenir en arrière et de réaugmenter la dose d'opioïdes au-delà de la dose de l'étape précédente.**

Des symptômes de sevrage plus sévères peuvent parfois nécessiter des traitements médicamenteux complémentaires.

La clonidine (Catapressan®, voir Répertoire 1.1.2.), à raison de 0,15 à 0,60 mg/jour en 2 à 3 prises par voie orale, réduit les symptômes de sevrage par son action sympatholytique (usage *off-label*). La clonidine a également un effet analgésique.<sup>2</sup> Principaux effets indésirables de la clonidine : sédation, sécheresse buccale, nausées, constipation, vertiges, céphalées, dépression, troubles du sommeil, dysfonction érectile, hypotension orthostatique et hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement. En cas d'effet insuffisant, il convient de demander l'avis d'un spécialiste de la douleur. En milieu spécialisé, des anxiolytiques ou des antipsychotiques sont parfois aussi utilisés temporairement à faible dose, dans la dernière étape du sevrage.

### 3. Quels schémas d'arrêt progressif peut-on suivre dans la pratique, tenant compte du contexte belge ?

Lorsque l'on tente d'appliquer les schémas de sevrage ci-dessus dans le contexte belge (situation au mois de mars 2021), on est rapidement confronté au fait que l'on ne dispose pas, en Belgique, d'une préparation commerciale à libération modifiée pour chaque étape de décroissance posologique. Il est donc difficile de réaliser un plan de sevrage conformément aux guides de pratique clinique disponibles.

Afin d'offrir un outil de travail concret au médecin et au pharmacien, nous présentons ici quelques schémas simplifiés qui se rapprochent autant que possible des schémas proposés dans les guides de pratique clinique, pour la morphine MR, l'oxycodone MR,

le tramadol MR et le fentanyl TD. Ces schémas ont été révisés par plusieurs spécialistes de la douleur belges. **Ils servent de point de repère, mais ne constituent pas une directive.**

#### Mode d'emploi des tableaux :

- Dans la troisième colonne, cherchez la dose quotidienne que le patient prend actuellement ; c'est le point de départ de son schéma de sevrage.
- Pour les différents paliers de décroissance posologique, nous nous sommes efforcés de proposer autant que possible des **réductions de dose comprises entre 5 et 20%**, comme dans le système de sevrage progressif le plus couramment utilisé (« *slower taper* »).
- Il a été décidé d'utiliser **uniquement des préparations à libération modifiée** pendant le sevrage. Comme indiqué plus haut, on peut aussi procéder différemment, mais cela rend le schéma de sevrage plus complexe.
- Nous proposons pour les formes orales une **posologie de 2 prises par jour** afin que la dose soit la plus régulière possible sur 24 heures, ce qui limite les fluctuations des concentrations plasmatiques. Exception faite pour le tramadol, disponible sous forme de préparation à prise unique/24 heures (Tramium®). Pour des réductions de dose comprises entre 5 et 20%, on peut utiliser la préparation précitée ou administrer une dose différente le matin et le soir lors de certaines étapes intermédiaires. Dans ce dernier cas, la dose la plus élevée sera prise le soir, afin de garantir une nuit de sommeil optimale.
- **Chaque situation doit être évaluée individuellement.** Certaines étapes intermédiaires peuvent éventuellement être sautées, mais les réductions de dose dépasseront alors 20%. On peut parfois aussi opter de suspendre temporairement le plan de sevrage. Il est important de discuter chaque étape de manière approfondie avec le patient. Il est déconseillé d'associer une préparation à libération modifiée avec une préparation à libération immédiate.
- En raison de la complexité du plan de sevrage, il est recommandé que le médecin et le pharmacien se consultent et utilisent des **piluliers hebdomadaires**. Ceci permet également d'utiliser le nombre de comprimés disponibles le plus efficacement possible et de réduire le coût.
- La **morphine à libération modifiée** n'est pas disponible sous forme de préparations à 5 mg, ce qui entrave le sevrage vers la fin de la décroissance posologique. Nous proposons donc **une rotation, à partir de 80 mg de morphine, vers l'oxycodone MR**, qui permet une décroissance plus progressive de doses à libération modifiée, de sorte que le palier de réduction de 5 à 20% peut être maintenu.
- Les **dispositifs transdermiques de fentanyl** sont remplacés par l'oxycodone **MR une fois que la plus faible dose disponible sous forme de patch a été atteinte** (voir ci-dessus).
- Afin de rendre possible le passage de 2x 5 mg à 5 mg d'oxycodone MR, **l'intervalle posologique est élargi de 12 heures à 24 heures. Des étapes intermédiaires sont éventuellement possibles** : 5 mg d'oxycodone MR toutes les 14 heures, 16 heures, 18 heures, 20 heures, 22 heures. La durée de ces étapes intermédiaires peut être discutée avec le patient. **Une fois la dose réduite à 5 mg d'oxycodone MR sur 24 heures, on peut envisager d'arrêter la préparation.** Ceci requiert un suivi adéquat, cette étape d'arrêt complet pouvant être difficile psychologiquement.

#### Morphine MR (à libération modifiée)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/24 heures)	Moment de la prise (2x/jour)	Préparations commercialisées (mg/compr)	Remarques
	<b>Morphine MR (PO)</b>	200	08:00 20:00	100 100	
4 semaines		180	08:00 20:00	60 + 30 60 + 30	
4 semaines		160	08:00 20:00	60 + 10 + 10 60 + 10 + 10	
4 semaines		140	08:00 20:00	60 + 10 60 + 10	
4 semaines		120	08:00 20:00	60 60	
4 semaines		100	08:00 20:00	30 + 10 + 10 30 + 10 + 10	
4 semaines		80	08:00 20:00	30 + 10 30 + 10	
4 semaines	<b>Oxycodone MR (PO)*</b>	50	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	50 mg d'oxycodone/jour équivaut à 75 mg de morphine/jour

4 semaines		40	08:00 20:00	20 20	
4 semaines		30	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 semaines		20	08:00 20:00	10 10	
4 semaines		10	08:00 20:00	5 5	
4 semaines		5	08:00	5	

\* On effectue une rotation pour l'oxycodone parce que ce médicament est disponible sous davantage de dosages, ce qui permet une réduction plus progressive, par plus petits paliers. On peut toutefois opter de poursuivre le sevrage avec des préparations de morphine MR, mais il ne sera pas toujours possible de réduire la dose par paliers de 5-20%, p.ex. pour passer d'une dose de 80 à une dose de 60 mg de morphine MR.

### Oxycodone MR (à libération modifiée)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/24 heures)	Moment de la prise (2x/jour)	Préparations commercialisées (mg/compr)	Remarques
	<b>Oxycodone MR (PO)</b>	<b>100</b>	08:00 20:00	40 + 10 40 + 10	
4 semaines		90	08:00 20:00	40 + 5 40 + 5	
4 semaines		80	08:00 20:00	40 40	
4 semaines		70	08:00 20:00	20 + 10 + 5 20 + 10 + 5	
4 semaines		60	08:00 20:00	20 + 10 20 + 10	
4 semaines		50	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	
4 semaines		40	08:00 20:00	20 20	
4 semaines		30	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 semaines		20	08:00 20:00	10 10	
4 semaines		10	08:00 20:00	5 5	
4 semaines		5	08:00	5	

### Tramadol MR (à libération modifiée)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/24 heures)	Moment de la prise (2x/jour)	Préparations commercialisées (mg/compr)	Remarques
	<b>Tramadol MR (PO)</b>	400	08:00 20:00	200 200	Alternative: Tramium® gélules 2x200 mg 1x/jour
4 semaines		350	08:00 20:00	150 200	Alternative: Tramium® 150+200mg gélules 1x/jour
4 semaines		300	08:00 20:00	150 150	Alternative: Tramium® gélules 2x150 mg 1x/jour

4 semaines		250	08:00 20:00	100 150	Alternative: Tramium® gélules 100+150mg 1x/jour
4 semaines		200	08:00 20:00	100 100	Alternative: Tramium® gélules 200 mg 1x/jour
4 semaines		150	08:00 20:00	50 100	Alternative: Tramium® gélules 150 mg 1x/jour
4 semaines		100	08:00 20:00	50 50	Alternative: Tramium® gélules 100 mg 1x/jour
4 semaines		50	20:00	50	

### Fentanyl sous forme de dispositif transdermique (TD)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/72 heures)	Moment de la prise (TD toutes les 72h, PO 2x/j)	Préparations commercialisées (µg/h)	Remarques
4 semaines	Fentanyl (TD)	100	08:00	100	
4 semaines		87.5	08:00	75 + 12,5	
4 semaines		75	08:00	75	
4 semaines		62.5	08:00	50 + 12,5	
4 semaines		50	08:00	50	
4 semaines		37.5	08:00	25 + 12,5	
4 semaines		25	08:00	25	
4 semaines		12.5	08:00	12,5	
4 semaines	Oxycodone MR (PO)	20	08:00 20:00	10 10	Le fentanyl à 12,5 µg/h équivaut à 20 mg d'oxycodone MR
4 semaines		10	08:00 20:00	5 5	
4 semaines		5	08:00	5	

### Sources

- 1 INAMI rapport du jury. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Réunion de consensus du 6 décembre 2018. Source: [https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_texte\\_long\\_20181206.pdf](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20181206.pdf)
- 2 NPS Medicinewise. 5 steps to tapering opioids for patients with chronic non-cancer pain. January 2020. Source: <https://www.nps.org.au/news/5-steps-to-tapering-opioids>
- 3 Instituut Verantwoord Medicijngebruik. Opioïden – voorschrijvers en apothekers. E-learning. Dernière consultation: 27 octobre 2020.
- 4 Dowell D et al. CDC Guideline for Prescribing opioids for chronic pain – United States 2016. JAMA 2016; 315(15): 1624-1645. DOI: 10.1001/jama.2016.1464

- 
- 5** Murphy L et al. Guidance on opioid tapering in the context of chronic pain: evidence, practical advice and frequently asked questions. *CPI/RCP* March/april 2018, vol 151, no. 2. DOI: 10.1177/1715163518754918
- 6** Frank JW et al. Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy, a systematic review. *Ann Intern Med* 2017; 167:181-191. DOI: 10.7326/M17-0598
- 7** Red Whale. Chronic pain: opiates. Source: [www.gpcpd.com](http://www.gpcpd.com) (dernière consultation le 4 janvier 2021).
- 8** Stannard C. Where now for opioids in chronic pain. *Drugs and Therapeutics bulletin* 2018; 56 (10): 118-22
- 9** Busse JW et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 2017; 189: E659-66. doi: 10.1503/cmaj.170363
- 10** World Health Organisation. ICD-11. Source: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053> (dernière consultation le 31 mars 2021).
- 11** Häuser W et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain* 2021; 00: 1-20. DOI: 10.1002/ejp.1736
- 12** Krcevski-Škvarc N et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 2: special situations. *Eur J Pain*. 2021;00:1-17. DOI: 10.1002/ejp.1744 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8)
- 13** Darnall BD et al. International Stakeholder Community of Pain Experts and Leaders Call for an Urgent Action on Forced Opioid Tapering. *Pain Med* 2019;20 (3): 429-433. DOI: 10.1093/pm/pny228.
- 14** Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM). Handreiking afbouw opioïden. IVM, maart 2021. Source <https://www.medicijngebruik.nl/over-ivm/nieuws/4650/handreiking-zorgverleners-voor-afbouw-opioïden-beschikbaar> (dernière consultation le 03 juin 2021).

Focus

## Sémaglutide oral : le premier analogue du GLP-1 par voie orale (avec mise à jour du 14/12/2021)

Mise à jour 14/12/2021: Rybelsus® est maintenant disponible et remboursé en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2021.

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est le premier des analogues du GLP1 à être administré par voie orale. Il est proposé dans le diabète de type 2, en complément d'une adaptation du mode de vie, après échec de la metformine en monothérapie.

- Le sémaglutide oral à la dose de 7 et 14 mg/j est supérieur au placebo pour **contrôler la glycémie** chez des patients diabétiques de type 2, quelle que soit la durée du diabète, de la présence de complications et de la coexistence ou non d'autres traitements du diabète. Le contrôle glycémique est similaire entre le sémaglutide oral et le liraglutide ou le sémaglutide injectable, autres analogues du GLP1. Il ne semble pas y avoir de différence cliniquement pertinente sur le contrôle glycémique entre le sémaglutide oral et d'autres agents hypoglycémisants (sauf peut-être, un effet légèrement supérieur du sémaglutide oral en comparaison à la sitagliptine, un inhibiteur de la DPP4).
- Le sémaglutide oral apporte un bénéfice significatif sur **le poids**, tant en comparaison au placebo qu'en comparaison à la sitagliptine et même au liraglutide.
- Le sémaglutide oral a montré son **innocuité cardiovasculaire**, mais il ne diminue pas les événements cardiovasculaires, en comparaison au placebo, contrairement à certains autres analogues du GLP1 injectables.
- Les **effets indésirables** sont similaires entre le sémaglutide oral et les autres analogues du GLP1 (qui sont injectables) et majoritairement d'ordre gastro-intestinal. Le risque de rétinopathie diabétique évoqué avec le sémaglutide injectable semble se confirmer avec le sémaglutide oral. La présence du salcaprozate de sodium dans la forme orale (excipient qui rend possible l'administration par voie orale) implique un mode de prise à respecter scrupuleusement sous peine d'une moindre efficacité hypoglycémisante et/ou de risques supplémentaires. Le traitement doit être pris à jeun, avec une quantité limitée d'eau (120ml) et au moins 30 minutes avant la prise d'aliment, de liquide ou d'autres médicaments.

**Le CBIP est d'avis que** l'information du patient et son adhésion stricte au mode de prise est primordiale pour assurer une efficacité et une sécurité similaire du sémaglutide oral par rapport aux analogues du GLP1 injectables et ainsi conserver l'avantage de la voie orale.

Le sémaglutide oral (Rybelsus®), récemment arrivé sur le marché belge (mais actuellement uniquement endistribution parallèle et à usage hospitalier) (**update du 14/12/2021**: le Rybelsus® est maintenant remboursé en Belgique depuis le 1/12/2021), est le premier des analogues du GLP-1 à être administré par voie orale. Le sémaglutide oral est indiqué, selon le RCP, chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée, ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants. Il se présente sous formes de comprimés dosés à 3, 7 et 14 mg. La dose quotidienne recommandée est de 3 mg une fois par jour pendant 30 jours, puis de 7 mg une fois par jour pendant 30 jours. Si nécessaire la dose peut être augmentée jusque maximum 14 mg une fois par jour.<sup>1</sup>

- Les analogues du GLP-1 étaient jusqu'à présent uniquement disponibles en injections sous cutanée, à des fréquences variant de 1 à 2 injections par jour à une injection par semaine en fonction de la molécule.
- Ils apportent, en comparaison au placebo, un bénéfice sur le contrôle glycémique et le poids, sans risque d'hypoglycémies mais avec un risque accru d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal.
- Certains d'entre eux (le dulaglutide, le liraglutide, et de façon moins formelle, le sémaglutide injectable) ont montré, en comparaison au placebo, un effet favorable sur une combinaison d'événements cardiovasculaires, fatals ou pas, et ce dans des populations de patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé (voir Folia de mai 2019 et décembre 2019). Les raisons qui expliquent les différences entre les molécules de la classe, sur ces critères cliniques, ne sont pas claires. Il pourrait s'agir de caractéristiques spécifiques aux différentes molécules, aux caractéristiques des patients inclus dans les études cliniques ayant évalué la question ou à des caractéristiques intrinsèques au design de ces différentes études<sup>2</sup>.

### Salcaprozate de sodium, un nouvel excipient

Le sémaglutide existe déjà sous forme injectable (spécialité Ozempic®) et s'administre 1x/semaine. L'administration du sémaglutide par voie orale est rendue possible par l'ajout du salcaprozate de sodium (ou SNAC pour *sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate*), qui évite la dégradation protéolytique de la molécule dans l'estomac et facilite son passage au travers de la muqueuse gastrique<sup>3</sup>. Le sémaglutide oral est le premier médicament autorisé en Union Européenne qui utilise cet excipient, dont certaines

propriétés affectent potentiellement sa sécurité d'usage<sup>5</sup> (voir plus bas, Innocuité). Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient la même dose de l'excipient. En raison du risque potentiel attribuable à l'excipient, il est recommandé de ne pas prendre 2 comprimés à 7 mg pour obtenir une dose de 14 mg<sup>5</sup>. La présence de nourriture et/ou d'une trop grande quantité d'eau dans l'estomac réduit l'absorption du sémaglutide oral, raison pour laquelle la prise doit être faite à jeun, avec une quantité limitée d'eau (120ml) et au moins 30 minutes avant la prise d'aliment, de liquide ou d'autres médicaments<sup>3</sup>. Le non-respect de ce strict mode de prise impacte potentiellement l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral.<sup>5</sup>

## Bénéfice sur le contrôle glycémique et sur le poids, mais pas de preuve d'un bénéfice sur des critères cliniques

### Programme PIONEER

Le sémaglutide oral a été évalué dans une série d'études cliniques (programme PIONEER), dans de multiples situations cliniques, mais majoritairement sur un critère d'évaluation primaire intermédiaire: le contrôle glycémique<sup>3</sup>. L'effet sur le poids est évalué en tant que critère secondaire. Une seule, l'étude PIONEER 6<sup>6</sup>, évalue le sémaglutide oral sur des critères cliniques, en comparaison au placebo, chez des patients avec diabète de type 2 et à risque cardiovasculaire élevé, et il s'agit d'une étude d'innocuité cardiovasculaire. Un essai est en cours, qui compare le sémaglutide oral au placebo sur la prévention d'une combinaison d'événements cardiovasculaires majeurs (SOUL trial) mais les résultats ne sont pas attendus avant 2024<sup>3</sup>. Les études comparant le sémaglutide oral au placebo (PIONEER 1,5 et 8 + l'étude d'innocuité cardiovasculaire PIONEER 6)<sup>3</sup>, à la sitagliptine (PIONEER 3)<sup>3,7</sup> et au liraglutide (PIONEER 4)<sup>3,8</sup> sont des RCT en double aveugle. Les autres études du programme PIONEER sont des RCT "open-label", induisant un risque accru de biais.

- Les études ont duré en général 26 semaines, à l'exception de l'étude d'innocuité cardiovasculaire (PIONEER 6) qui a duré 16 mois et l'étude PIONEER 7 qui a duré 1 an. Un total d'un peu moins de 10 000 patients a été inclus dans le programme PIONEER<sup>3</sup>.
- Le sémaglutide oral, à différents dosages (3, 7 et 14 mg), a été comparé dans des RCT's en double aveugle:
  - au placebo, en monothérapie (PIONEER 1) ou en traitement "add-on" (PIONEER 5, 6 et 8) chez des patients avec un diabète de longue durée (dans PIONEER 8, tous prenaient de l'insuline, dans PIONEER 5 les patients avaient une insuffisance rénale chronique modérée et dans PIONEER 6<sup>3</sup>, les patients avaient une maladie cardiovasculaire, une insuffisance rénale chronique ou des facteurs de risque cardiovasculaires).
  - à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine (PIONEER 3) en traitement "add-on" (1 ou 2 antidiabétiques oraux (ADO))
  - à l'analogue du GLP1 liraglutide (PIONEER 4) en traitement "add-on" (1 ou 2 ADO)<sup>8</sup>
- Le sémaglutide oral a également été comparé dans des RCT "open-label" (le patient a donc connaissance du médicament qu'il prend)<sup>3</sup>:
  - à l'inhibiteur du SGLT2 empaglifozine (PIONEER 2) en traitement "add-on" (1 ou 2 ADO)
  - à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine (PIONEER 7) en traitement "add-on" (doses flexibles de sémaglutide oral en fonction du contrôle glycémique et de la tolérabilité)
- Le sémaglutide oral a été comparé dans des populations exclusivement japonaises, dans des RCT "open-label" également, à 2 analogues du GLP1, le liraglutide (PIONEER 9) et le dulaglutide (PIONEER 10)<sup>3</sup>
- En dehors du programme PIONEER, le sémaglutide oral a été comparé au sémaglutide injectable dans une étude "open label" de phase 2 ("dose-finding")<sup>9</sup>.

## Efficacité du sémaglutide oral

### Contrôle glycémique

- En comparaison au placebo (PIONEER 1, 5, 6 et 8): le sémaglutide oral à la dose de 7 et de 14 mg par jour, est supérieur au placebo et permet une réduction supplémentaire en HbA1c de l'ordre de 1%<sup>3</sup>.
- En comparaison à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine (PIONEER 3 et 7):
  - Dans la RCT en double aveugle PIONEER 3, la différence en HbA1c en faveur du sémaglutide oral 14 mg/j est de 0,5%. Lorsqu'il s'agit d'établir la supériorité de l'effet hypoglycémiant d'un traitement par rapport à un autre, une différence en HbA1c ne commence à être pertinente sur le plan clinique qu'à partir de 0,5 %<sup>7</sup>.
  - Dans la RCT PIONEER 7, étude "open-label", la dose du sémaglutide oral était variable (à la fin de l'étude, environ 60% des patients prenaient 14 mg/j et 30 % 7 mg/j). On montre un bénéfice statistiquement significatif en faveur du sémaglutide oral (plus grande proportion de patients qui atteignent la cible d'HbA1c <7%)<sup>3</sup>. Le caractère open-label de cette étude rendent ces résultats moins fiables.
- En comparaison à l'analogue du GLP1 liraglutide (PIONEER 4) : Il n'y a pas de différence entre le sémaglutide oral à la dose de 14

mg par jour et l'analogue du GLP1 liraglutide à la dose de 1.8 mg/j en sous-cutané<sup>8</sup>.

- En comparaison à l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine (PIONEER 2): L'efficacité hypoglycémiant du sémaglutide oral n'est pas clairement supérieure à celle de l'empagliflozine. La différence en HbA1c en faveur du sémaglutide oral à la dose de 14 mg par jour en comparaison à l'empagliflozine à la dose de 25 mg/j est inférieure à 0,5% et le caractère "open-label" de cette étude justifie une réserve dans son interprétation<sup>3</sup>.
- En comparaison au sémaglutide injectable: Étude de recherche de dose en phase 2 (RCT "open-label"): il n'y a pas de différence dans le contrôle glycémique entre le sémaglutide injectable à la dose de 1mg/semaine et le sémaglutide oral aux doses de 20 et 40 mg/j. Il n'y a pas de comparaison disponible avec le sémaglutide oral à la dose de 14 mg/j<sup>9</sup>.

- En comparaison au placebo, le sémaglutide oral apporte un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement pertinent sur le contrôle glycémique, tant en monothérapie chez des patients avec un diabète récent (PIONEER 1) qu'en traitement "add-on" chez des patients avec un diabète avancé (+/- 15 ans) et présentant des complications (maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique) ou à risque cardiovasculaire élevé (PIONEER 5, 6 et 8). Le bénéfice est proportionnel à la dose évaluée, et le plus marqué pour les doses de sémaglutide 14 mg/j: réduction en HbA1c de l'ordre 1% environ. Dans l'étude de sécurité cardiovasculaire (PIONEER 6), le contrôle glycémique n'était pas le critère d'évaluation primaire.
- Dans la RCT en double aveugle PIONEER 3, en comparaison à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine à la dose de 100 mg/j, après 26 semaines, la différence en faveur du sémaglutide oral n'est statistiquement significative que pour les doses de 7 et 14 mg/j (différence en HbA1c de 0,2 et 0,5 % respectivement; Une différence de 0,2% n'est pas pertinente sur le plan clinique). Dans l'étude "open-label" PIONEER 7, le sémaglutide oral a également été comparé à la sitagliptine 100 mg/j. La dose du sémaglutide oral était variable selon la réponse glycémique du patient et sa tolérance clinique. À la fin de l'étude (52 semaines), environ 60% des patients prenaient 14 mg/j et 30 % 7 mg/j. Le critère d'évaluation primaire n'était pas la différence en HbA1c, mais la proportion de patients atteignant la cible en HbA1c <7% après 52 semaines. Le sémaglutide oral a été significativement plus efficace que la sitagliptine sur ce critère (OR = 4,4 avec ICà95% de 2,89 à 6,70 ; p<0,0001).
- En comparaison à l'analogue du GLP-1 liraglutide à la dose de 1.8 mg/j en injection sous-cutanée (PIONEER 4), il n'y a pas de différence significative avec le sémaglutide à la dose de 14 mg/j (estimated treatment difference [ETD] -0,1%, avec IC à 95% de -0,3 à 0,0 ; p < 0-0001).
- En comparaison à l'empagliflozine 25 mg/j (RCT "open-label" PIONEER 2), la différence en HbA1c est statistiquement significative, en faveur du sémaglutide oral à la dose de 14 mg/j (estimated treatment difference [ETD]: - 0,4% avec IC à 95% de -0,6 % à - 0,3 % ; P< 0.0001)). Lorsqu'il s'agit d'établir la supériorité de l'effet hypoglycémiant d'un traitement par rapport à un autre, on considère qu'une différence en HbA1c ne commence à être pertinente sur le plan clinique qu'à partir d'au moins 0,5 %.
- Dans l'étude de phase 2 de recherche de dose, le sémaglutide oral (aux doses de 2,5 - 5 - 10 - 20 et 40 mg/j) a été comparé au placebo et au sémaglutide injectable à la dose de 1mg/semaine. Il n'y a pas eu de différence significative entre le sémaglutide injectable et les plus hauts dosages de sémaglutide oral (20 et 40 mg/j).
- Nous ne prenons pas en compte les résultats des études PIONEER 9 et 10 menées dans une population exclusivement japonaise.

### **Effet sur le poids**

Le sémaglutide oral est généralement associé à une perte de poids, tant en comparaison au placebo (perte de l'ordre de 2,5 à 3,5 kg), qu'en comparaison à la sitagliptine (perte de l'ordre de 2 kg), et même au liraglutide, appartenant à la même classe thérapeutique (perte de l'ordre de 1,2 kg). Il n'y a pas eu de différence de poids dans l'étude ayant comparé le sémaglutide oral et l'empagliflozine<sup>3</sup>.

### **Effet sur des critères cliniques?**

Dans l'étude PIONEER 6 (étude d'innocuité cardiovasculaire), on a comparé la survenue d'une combinaison d'événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC non mortels) dans le groupe traité par sémaglutide oral (82% des patients prenaient 14 mg/j de sémaglutide oral à la fin de l'étude) par rapport au groupe placebo<sup>6</sup>. Les patients inclus dans cette étude étaient à risque cardiovasculaire élevé (85 % présentaient soit des antécédents cardiovasculaires soit une insuffisance rénale chronique et les 15% restant étaient âgés de 60 ans ou plus et présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes. L'innocuité cardiovasculaire du sémaglutide oral est démontrée. L'efficacité du sémaglutide oral, en comparaison au placebo, sur les complications cardiovasculaires du diabète est en cours d'évaluation (étude SOUL).

- L'étude a comparé au placebo, le sémaglutide oral à la dose cible de 14 mg/j (avec un programme d'escalade de dose pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux), chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par d'autres antidiabétiques (on parle de "standard-of-care treatment") et à risque cardiovasculaire élevé (soit 50 ans ou plus et antécédents cardiovasculaires ou insuffisance rénale chronique, soit 60 ans ou plus et au moins un facteur de risque cardiovasculaire).
- L'étude a duré 16 mois, ce qui est relativement court en comparaison aux études de sécurité ayant évalué d'autres analogues du GLP-1 (en particulier l'étude REWIND, qui a évalué le dulaglutide et qui a duré 5.4 ans et l'étude LEADER, qui a évalué le liraglutide et qui a duré 3.8 ans). Voir Folia de mai 2019 et décembre 2019.
- Le nombre de patients inclus est également moins élevé (environ 3 000 patients, alors que REWIND a inclus 10 000 patients et LEADER environ 9 000). Voir Folia de mai 2019 et décembre 2019.
- Comme pour les autres études de sécurité (sauf REWIND) cette étude a un design de non infériorité. Voir Folia de décembre 2019.
- L'objectif de cette étude était d'exclure un risque accru d'événements cardiovasculaire associé à l'usage du sémaglutide oral, et pas de démontrer un bénéfice sur les complications du diabète. Le critère d'évaluation primaire est identique aux autres études de sécurité: combinaison des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde et des AVC non mortels.
- Le résultat montre la non infériorité: l'usage du sémaglutide oral n'est pas plus risqué que le placebo. Par contre, la supériorité n'est pas montrée (HR = 0,79 avec IC à 95% de 0,57 à 1,11).
- Lorsqu'on analyse séparément les événements du critère d'évaluation primaire, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale sont significativement réduits avec le sémaglutide oral (mortalité cardiovasculaire: HR = 0,49 avec IC à 95% de 0,27 à 0,92 et mortalité totale: HR = 0,51 avec IC à 95% de 0,31 à 0,84). Il s'agit ici de critères d'évaluation secondaires, qui ne permettent pas de conclusions formelles d'un bénéfice.

## Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le sémaglutide oral sont d'ordre gastro-intestinal (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée et constipation), comme avec les autres analogues du GLP-1 injectables. Ils sont en général légers à modérés et transitoires, principalement pendant la phase d'escalade de dose<sup>3</sup>.
- Dans les études cliniques du programme PIONEER, il y a eu généralement plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables dans les groupes traités avec le sémaglutide oral<sup>3</sup>.
- Certains risques rencontrés lors de l'usage des analogues du GLP-1 injectables ont fait l'objet d'une surveillance particulière avec le sémaglutide oral:
  - L'incidence des pancréatites aiguës a été globalement faible, avec des taux similaires entre les groupes.
  - Le risque de rétinopathie diabétique rencontré dans l'étude SUSTAIN 6<sup>10</sup> avec le sémaglutide injectable a justifié une sélection plus stricte des patients dans le programme PIONEER<sup>3</sup>. La rétinopathie proliférative et la maculopathie nécessitant un traitement étaient des critères d'exclusion. Malgré cette précaution, le rapport d'évaluation européen de la molécule (EPAR) mentionne que la proportion de patients présentant des événements en lien avec la rétinopathie diabétique a été supérieure dans les groupes ayant reçu le sémaglutide oral par rapport à leurs comparateurs et que la rétinopathie diabétique doit être considérée comme un effet indésirable du sémaglutide oral<sup>4</sup>.
- La présence de l'excipient salcaprozate de sodium donne lieu à des risques spécifiques.
  - Son mode d'action pourrait perturber l'absorption d'autres médicaments pris concomitamment, ce qui constitue un risque d'interactions médicamenteuse et justifie que le médicament soit pris scrupuleusement seul (au moins 30 minutes avant la prise d'autres médicaments)<sup>5</sup>. Ce risque est d'autant plus marqué que les analogues du GLP1 sont déjà connus pour leur effet ralentisseurs de la vidange gastrique. Les patients souffrant de gastroparésie sont les plus à risque.
  - Un risque d'acidose lactique a été décrit (avec cet excipient) in vitro et chez l'animal. Quelques cas d'acidose lactique ont été décrits (dans PIONEER 6 principalement), dans des situations cliniques susceptibles de précipiter les acidoses lactiques telles que la pneumonie, le sepsis et l'insuffisance rénale aiguë<sup>4</sup>.
  - Le fabricant recommande de ne pas utiliser le sémaglutide oral pendant l'allaitement étant donné le passage du salcaprozate de sodium dans le lait et le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson de ce potentialisateur d'absorption<sup>11</sup>.

## En conclusion

**Le CBIP est d'avis que** les propriétés du sémaglutide oral semblent similaires à celles du sémaglutide injectable ainsi qu'à celles des autres analogues du GLP1 à savoir un bénéfice sur le contrôle glycémique et le poids, sans aggraver le risque d'hypoglycémies, mais au prix de fréquents effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. Le bénéfice du sémaglutide oral sur les complications du diabète

n'est pas démontré à ce stade. Les raisons qui expliquent que seules certaines molécules de la classe des analogues du GLP1 ont montré un bénéfice sur des critères cliniques ne sont pas claires.

La voie d'administration d'un médicament impacte la compliance des patients et le développement d'une forme orale dans cette classe thérapeutique, jusqu'à présent exclusivement disponible en mode injectable, est un avantage. À contrario, les contraintes de prises, liées aux propriétés de l'excipient utilisé pour rendre la voie orale possible, ainsi que les risques associés à cet excipient sont des inconvénients. L'information du patient et son adhésion stricte au mode de prise est primordiale pour assurer une efficacité et une sécurité similaire du sémaglutide oral par rapport aux analogues du GLP1 injectables et ainsi conserver l'avantage de la voie orale.

## Sources

- 1 Rybelsus<sup>®</sup>, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 2 Hirsch IB. The Future of the GLP-1 Receptor Agonists – Editorial. JAMA 2019; 321(15):1457-8. doi:10.1001/jama.2019.2941.
- 3 Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. Diabetes Obes Metab. 2020; 22:1263-77. DOI: 10.1111/dom.14054.
- 4 Rybelsus<sup>®</sup> EPAR – Public assessment report. First published: 27/05/2020. Last updated: 27/07/2020. EMA/95374/2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 5 Rédaction Prescrire. Sémaglutide par voie orale (Rybelsus<sup>®</sup>) – moins d'incertitudes avec le liraglutide par voie sous-cutanée. La Revue Prescrire 2021 ; 41(449) : 173-6.
- 6 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6). N Engl J Med 2019 ; 381 :841-51. DOI : 10.1056/NEJMoa1901118.
- 7 Rosenstock J, Dale A, Birkenfeld AL et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2019 ; 321 (15) : 1466-80.
- 8 Pratley R, Amod A, Hoff ST et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet 2019; 394 (10192): 39-50.
- 9 Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 ;318(15) :1460-1470. Doi :10.1001/jama.2017.14752.
- 10 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- 11 Oral Semaglutide (Rybelsus) for Type 2 Diabetes, The Medical Letter, 2019; 43(1583): 118-20.

## Ajout d'un antipsychotique à un antidépresseur chez l'adulte dépressif : suspicion d'une augmentation du risque de mortalité

### • Message clé.

Une vaste étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis a révélé un risque de mortalité accru chez les patients atteints de dépression qui avaient reçu un antipsychotique en plus de l'antidépresseur qu'ils prenaient déjà, par rapport aux patients qui avaient reçu un deuxième antidépresseur<sup>1,2</sup>. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer s'il existe une relation causale.

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

- Des études randomisées ont montré que l'utilisation d'antipsychotiques atypiques dans le cadre d'une démence avec troubles du comportement augmente le risque de mortalité. Suite à cela, des avertissements ont été ajoutés dans les notices de tous les antipsychotiques, notamment aux États-Unis et en Europe, pour mettre en garde contre les risques liés à leur utilisation dans la démence.
- L'objectif de l'étude discutée ici était de vérifier s'il y avait une augmentation du risque de mortalité chez les adultes âgés de 25 à 64 ans atteints de dépression lorsque leur traitement par antidépresseur était complété par un antipsychotique atypique. L'analyse était basée sur des données rassemblées entre 2001 et 2010. À cette époque, la FDA américaine recommandait d'administrer un antipsychotique « récent » (atypique) en traitement adjuvant chez les patients dépressifs ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie. L'ajout d'un deuxième antidépresseur au traitement de base n'était pas recommandé à l'époque, mais il s'agissait d'une pratique courante.

### • Protocole de l'étude

- Étude de cohorte rétrospective s'appuyant sur des données d'enregistrement recueillies auprès d'environ 40.000 adultes (âgés de 25 à 64 ans) ayant reçu un diagnostic de dépression, à qui l'on avait prescrit des antidépresseurs pendant au moins trois mois et qui avaient ensuite reçu en traitement adjuvant un antipsychotique atypique ou un deuxième antidépresseur.
- Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le taux de mortalité.

- Des données de *Medicaid*, recueillies auprès de 39.582 patients (âgés de 25 à 64 ans, 78 % de femmes) ayant reçu un diagnostic de dépression entre 2001 et 2010, ont été liées aux données de mortalité du *National Death Index*.
- Les patients atteints de schizophrénie, de dépression psychotique ou de troubles bipolaires, ainsi que les patients sous clozapine, ont été exclus de l'analyse.
- Les patients étaient déjà traités avec un antidépresseur pendant trois mois ou plus. L'ajout d'un antipsychotique atypique au traitement antidépresseur (n = 22.410) a été comparé à l'ajout d'un deuxième antidépresseur (n = 17.172).
- Les patients ont été suivis depuis le début de la thérapie combinée jusqu'à ce que l'un des critères d'évaluation suivants ait été atteint : décès, perte du statut *Medicaid*, arrêt de la thérapie combinée, thérapie combinée pendant un an.
- Les facteurs de confusion suivants ont été corrigés dans l'analyse : facteurs socio-démographiques, diagnostic et historique des traitements médicamenteux, recours aux soins de santé.

### • Résultats en bref

- Chez les patients dont l'antidépresseur avait été complété par un antipsychotique atypique (la quétiapine, la rispéridone, l'aripiprazole et l'olanzapine étaient les plus couramment prescrits), on a observé un risque de mortalité accru dans l'année suivant l'initiation de l'antipsychotique atypique, par rapport aux patients ayant reçu un deuxième antidépresseur (rapport de hasards ajusté 1,45 ; IC à 95 % de 1,02 à 2,06).
- Une analyse par cause de décès a montré une augmentation statistiquement significative du risque de mort naturelle et de décès non lié au cancer, mais pas du risque de décès non naturel (p.ex. suicide, accidents). Une surmortalité due à une cause non naturelle aurait pu indiquer un "biais", à savoir que les antipsychotiques étaient plus facilement prescrits à des patients agités et suicidaires.

Incidence : 138,1 décès pour 10.000 années-patients après l'ajout d'un antipsychotique, contre 83,8 décès pour 10.000 années-patients après l'ajout d'un deuxième antidépresseur.

Analyse en sous-groupes par cause de décès :

- décès naturel : rapport de hasards ajusté 1,58 (IC à 95 % de 1,02 à 2,45)
- décès non lié au cancer : rapport de hasards ajusté 1,65 (IC à 95 % de 1,05 à 2,60)
- décès non naturel : rapport de hasards ajusté 1,21 (IC à 95 % 0,63 à 2,34).

**• Limites de l'étude**

- L'étude n'est pas randomisée et se base en outre sur des données de dossiers qui ont été acquises de manière rétroactive et qui n'ont pas été rassemblées en fonction du sujet de recherche.
- Vu le nombre peu élevé de décès dans la population étudiée, on n'a pas pu réaliser une analyse détaillée par cause de décès. Par conséquent, cette étude ne permet pas de comprendre les mécanismes biologiques qui pourraient être à l'origine du risque de mortalité accru.

**• Commentaire du CBIP**

- Aussi bien dans le chapitre 10.3 du Répertoire Commenté des Médicaments que dans le guideline belge « La dépression chez l'adulte »<sup>3</sup>, les antipsychotiques (classiques et atypiques) sont déconseillés dans le traitement de la dépression en première ligne.
- Chez les patients atteints de démence, une légère augmentation du risque de mortalité a également été observée suite à l'utilisation d'antipsychotiques classiques<sup>4,5</sup>. On ne dispose pas de données concernant l'innocuité des antipsychotiques classiques chez les patients atteints de dépression.

**Sources**

1 Yager J. Risk for death when augmenting antidepressants with antipsychotics. NEJM Journal Watch Psychiatry 2020, October 9.

2 Gerhard T, Stroup TS, Correll CU, et al. Mortality risk of antipsychotic augmentation for adult depression. PLoS One 2020, September 30.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239206>

3 Declercq T, Habraken H, van den Aemele H, Callens J, De Lepeleire J, Cloetens H. Recommandation de Bonne Pratique. La dépression chez l'adulte. Domus Medica 2017. Traduite par la Société Scientifique de Médecine Générale avec le soutien de la SPF SP.

4 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-review-use-conventional-antipsychotic-medicines-elderly-patients-dementia\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-review-use-conventional-antipsychotic-medicines-elderly-patients-dementia_en.pdf)

## COVID-19: pas de risque majoré chez les utilisateurs d'AINS selon une étude

### • Message clé

- Dans une étude observationnelle auprès de patients hospitalisés pour COVID-19, on n'a pas constaté une **évolution plus sévère de la maladie** (mortalité et morbidité hospitalières) chez les **patients qui avaient pris un AINS dans les 2 semaines précédant l'hospitalisation**, par rapport aux patients qui n'en avaient pas pris [*Lancet Rheumatology*, 7 mai 2021, early online].<sup>1</sup>
- Cette étude vient s'ajouter à quelques autres études de plus petite taille menées à ce sujet. Selon les investigateurs et les auteurs de l'éditorial se rapportant à l'étude, il existe désormais suffisamment de preuves (même si l'on reconnaît les limites des études disponibles) pour conclure qu'un traitement par AINS ne doit pas être évité, ni interrompu, chez les patients atteints de COVID-19, lorsqu'un tel traitement est jugé nécessaire.<sup>1,2</sup>

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

- En 2020, au début de la pandémie de COVID-19, des messages ont été publiés selon lesquels les AINS (en particulier l'ibuprofène) pourraient être un facteur d'aggravation de la COVID-19. Dans les Folia d'avril 2020, la conclusion du CBIP était la suivante : « *Il n'existe actuellement aucune preuve solide que les AINS entraînent des risques supplémentaires. D'un autre côté, on ne dispose pas non plus de données suffisantes pour rassurer à ce sujet. Par principe de précaution, et parce que l'ibuprofène ne présente aucun bénéfice par rapport au paracétamol dans le traitement de la fièvre, le CBIP reste de l'avis que le paracétamol est à privilégier aux AINS chez les patients atteints du COVID-19, dans l'attente de données supplémentaires.* » Les agences européenne (EMA, 18/03/20) et américaine (FDA, 19/03/20) des médicaments, ainsi que l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 19/04/20), concluaient en 2020 que le signal n'était pas assez fort pour déconseiller les AINS, tout en soulignant le manque de données à ce sujet.
- L'étude du *Lancet Rheumatology*, discutée ici, fournit des données supplémentaires sur l'innocuité des AINS chez les patients COVID-19.

### • Protocole de l'étude

- Étude de cohorte prospective (période 01/2020 - 08/2020) dans 255 hôpitaux en Angleterre, en Écosse et au Pays de Galles, auprès de 72 179 patients (âge moyen : 70 ans) hospitalisés pour COVID-19 (infection au SARS-CoV-2 confirmée ou fortement suspectée). Les patients ayant pris un AINS par voie systémique dans les 2 semaines précédant l'hospitalisation ont été comparés à un groupe apparié de patients n'ayant pas pris d'AINS (n = 4205 dans les deux groupes).

### • Résultats en bref

- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de mortalité hospitalière (critère d'évaluation primaire), ni en termes de morbidité liée à la COVID (degré de sévérité de la maladie au moment de l'hospitalisation, admission en unité de soins intensifs, nécessité d'une supplémentation en oxygène : critères d'évaluation secondaires) ou de lésions rénales aiguës (critère d'évaluation secondaire). L'analyse du sous-groupe ayant pris de l'ibuprofène (l'AINS le plus couramment utilisé) montrait les mêmes résultats.

### • Limites de l'étude

- Il s'agit d'une étude observationnelle présentant les limites propres à ce type d'étude, tels que biais et facteurs de confusion. Les données ont toutefois été recueillies de manière prospective, ce qui constitue un point fort.
- La posologie, la durée du traitement et l'indication dans laquelle l'AINS a été utilisé, ne sont pas documentées, et on ignore également si le traitement par AINS a été interrompu au moment de l'admission à l'hôpital.

**Note.** Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19: voir Actualités COVID-19 sur notre site Web.

## Sources spécifiques

1. Drake TM, Fairfield CJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, en ligne le 07/05/21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00104-1)
2. Kragholm K, Torp-Pedersen Ch et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in COVID-19. Comment. *The Lancet Rheumatology*, en ligne le 07/05/21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00144-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00144-2)

Auditorium

## **Nouvel e-learning : Comment lire une RCT ? 2e partie : interprétation des résultats d'une étude**

Vous prenez connaissance d'une étude. Comment la lire et l'interpréter ? Que signifient réellement les chiffres mentionnés sous le titre des "Résultats" ? Que pouvez-vous en conclure ou pas ?

Dans ce nouveau module e-learning, quelques exercices concrets vous sont proposés, à partir de plusieurs exemples d'études.

Nous rappelons brièvement les points forts et les points faibles d'une étude, en vous laissant réfléchir de manière critique.

Puis, à partir d'une check-list pratique, nous parcourons point par point les différents aspects à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats d'étude. Objectif : apprendre à discerner rapidement si les résultats d'une étude sont pertinents et importants pour votre patient. À l'aide de divers exemples d'études, vous découvrirez quels sont les éléments que vous feriez bien d'examiner à la loupe.

Il s'agit de la 2<sup>e</sup> partie de la série « Comment lire une RCT ». La 1<sup>ère</sup> partie (Points forts, points faibles et points d'attention) est toujours disponible.

Durée totale : 60 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

Une fois inscrit(e), vous accédez gratuitement à toutes nos formations en ligne.

**Informations récentes mai 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications****Nouveauté en médecine spécialisée**

- misoprostol

**Nouveauté en oncologie**

- giltéritinib
- mogamulizumab

**Retour sur le marché**

- ulipristal

**Nouvelle indication**

- dapagliflozine

**Nouvelle voie d'administration**

- infliximab

**Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- acide salicylique
- acide 5-aminolévulinique
- béclométhasone poudre à inhaler
- charbon activé + citrate de magnésium + méthénamine
- estradiol + progestérone
- mestérolone
- ribavirine

**Autres modifications**

- DHPC
- programmes médicaux d'urgence (MNP)

▼: 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).

Les infos récentes du mois de mai 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 4 mai. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de juin.

**Nouveautés en médecine spécialisée****misoprostol (Angusta® )**

**Le misoprostol 25 µg par voie orale (Angusta® , chapitre 6.4.1., usage hospitalier)** a comme indication le déclenchement du travail (synthèse du RCP). Son temps d'élimination relativement long par rapport à d'autres ocytociques peut poser problème en cas d'effets indésirables. Ceux-ci étant fréquents et/ou potentiellement graves, le misoprostol doit être administré en milieu hospitalier pour assurer une surveillance de la mère et du fœtus.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E<sub>1</sub> qui est maintenant commercialisé comme ocytocique à prise orale. Il existait auparavant une forme vaginale qui n'est plus disponible en Belgique. Une autre forme orale, avec un dosage plus élevé, est disponible sur le marché pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux (Cytotec® et, en association avec le diclofénac, Arthrotec®). Le Cytotec® est parfois utilisé « *off-label* » pour l'induction du travail ou dans le cadre des interruptions volontaires de grossesse.

**Innocuité**

- Contre-indications: situations où l'accouchement par voie vaginale peut entraîner un risque, souffrance fœtale, saignement vaginal inexplicable après 24 semaines de grossesse.
- Effets indésirables
  - 1-10%: troubles gastro-intestinaux, frissons et fièvre, hyperstimulation utérine, hémorragie du post-partum, souffrance foetale.
  - Des cas de décollement placentaire, rupture utérine et souffrance fœtale telles que convulsions et asphyxie ont été décrites.
  - Le misoprostol présente un temps d'élimination d'environ 4h, ce qui est plus long que pour d'autres ocytociques (quelques minutes pour la dinoprostone par voie vaginale), et peut poser problème en cas d'effet indésirable potentiellement grave.
- Grossesse: le misoprostol est tératogène lors du 1<sup>er</sup> trimestre.

- Interactions: le misoprostol ne peut pas être administré en même temps que d'autres ocytotiques en raison d'un risque d'hyperstimulation utérine.
- Précautions particulières : une réduction de dose et/ou un allongement de l'intervalle entre les prises est conseillé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.<sup>1,2</sup>

**Coût** 86 € pour 8 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2021.

## Nouveautés en oncologie

### giltéritinib (Xospata®▼ )

Le **giltéritinib (Xospata®▼** , chapitre 13.2.2.8., médicament orphelin à usage hospitalier) est un inhibiteur de protéines kinases administré par voie orale qui a pour indication, en monothérapie chez les adultes, le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire, porteurs d'une mutation du gène FLT3 (synthèse du RCP au moment de la commercialisation).

#### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 10\%$ ) avec le giltéritinib sont: affections musculo-squelettiques, hépato-biliaires et gastro-intestinales, fatigue, asthénie, étourdissements, toux, dyspnée, œdème périphérique et hypotension. Le giltéritinib a également été associé à un allongement de l'intervalle QT (8.8%) (voir Intro.6.2.2.), à un syndrome de différenciation leucocytaire (3.4%) et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0.6%). Le syndrome de différenciation leucocytaire est un syndrome pouvant engager le pronostic vital, attribué à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes, et pouvant se manifester par de la fièvre, une dyspnée, un épanchement pleural et péricardique, des œdèmes pulmonaires et périphériques, une éruption cutanée et une insuffisance rénale.
- Interactions: le giltéritinib est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4, peut respectivement augmenter ou diminuer sa concentration plasmatique (voir Tableaux Ic. dans Intro.6.3. et le. dans Intro.6.3.). Le giltéritinib est susceptible de se fixer aux récepteurs de la sérotonine (5HT2B) et de réduire l'effet des médicaments sérotoninergiques (notamment de nombreux antidépresseurs).<sup>3,4</sup>
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût:** 16 629 € /84 comprimés, remboursé en au 1<sup>er</sup> mai 2021.

### mogamulizumab (Poteligeo®▼)

Le **mogamulizumab**, solution à diluer pour perfusion i.v. (**Poteligeo®▼**, chapitre 13.2.1., médicament orphelin à usage hospitalier) est un anticorps monoclonal ciblant un récepteur des chimiokines CC. Il a pour indication le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur (synthèse du RCP au moment de la commercialisation).<sup>5</sup>

#### Innocuité

Les effets indésirables sont ceux des antitumoraux (chapitre 13. Médicaments antitumoraux) ; les plus fréquemment rapportés sont une réaction liée à la perfusion et un rash dont certains cas sévères. Lorsque le mogamulizumab a été administré à des patients présentant des lymphomes T autres que le mycosis fongoïde ou le syndrome de Sézary, des réactions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées. Des infections graves, incluant sepsis, pneumonie et infections cutanées, ont été observées chez 14,3 % des patients recevant le mogamulizumab.

**Coût:** 1552 € /flacon, remboursé en au 1<sup>er</sup> mai 2021.

## Retours sur le marché

### ulipristal (Esmya® )

L'**acétate d'ulipristal (Esmya®** , chapitre 5.3.8.) est de retour sur le marché après un retrait temporaire en avril 2020 en raison

d'atteintes hépatiques graves, dont certaines ayant nécessité une transplantation. Il n'a pas été possible de déterminer quels étaient les facteurs de risque de ces atteintes.

Après réévaluation de sa balance bénéfico-risque, et contre l'avis du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris la décision d'autoriser le retour sur le marché de l'Esmya®. Son indication est maintenant restreinte comme suit : traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes non ménopausées en cas d'échec ou de contre-indication à une embolisation ou une chirurgie (synthèse du RCP).

Les professionnels de santé ont reçu un courrier « Direct Healthcare Professional Communication » (DHPC) les informant du risque de toxicité hépatique et des précautions à prendre afin de limiter ce risque [DHPC Esmya®]. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est également à disposition des professionnels de la santé et des patientes.

Les recommandations concernant le suivi de l'épaisseur de l'endomètre restent d'actualité.<sup>6-8</sup>

**Commentaire du CBIP:** En 2019, 5 ans après sa mise sur le marché, le CBIP avait conclu que l'acétate d'ulipristal avait une balance bénéfico-risque défavorable et que des alternatives plus sûres existaient [voir Folia janvier 2019]. Vu la confirmation du risque d'atteinte hépatique grave, le CBIP déconseille l'utilisation de l'acétate d'ulipristal (Esmya®) pour le traitement des fibromes utérins. Ceci ne concerne pas l'acétate d'ulipristal (EllaOne®) utilisé comme contraception d'urgence.

**Coût** 368,51 € pour 84 jours de traitement, remboursé en au 1<sup>er</sup> mai 2021.

## Nouvelles indications

### dapagliflozine (Forxiga® )

La **dapagliflozine (Forxiga® , chapitre 5.1.8.)** a reçu une nouvelle indication : le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, indépendamment de la présence d'un diabète (synthèse du RCP).<sup>9-10</sup>

**Commentaire du CBIP:** La place de la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque reste à déterminer. Le profil de sécurité dans cette nouvelle indication, entre autres à long terme, n'est pas complètement établi (voir Folia de Février 2021). Pour le moment il n'y a pas de données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

- Un bénéfice significatif a été montré dans l'étude DAPA-HF<sup>11</sup> avec la dapagliflozine en supplément aux traitements classiques de l'insuffisance cardiaque, sur un critère d'évaluation composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de mortalité d'origine cardio-vasculaire. Ce bénéfice a été obtenu chez des patients diabétiques et non-diabétiques, atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ( $\leq 40\%$ ), après une durée d'étude d'environ un an et demi.
- L'étude DAPA-HF n'a pas observé de différence de fréquence des événements indésirables liés à la déplétion volémique, à la dysfonction rénale et à l'hypoglycémie par rapport au placebo. En cas d'extension des indications des gliflozines aux patients non diabétiques, il importe également de tenir compte des effets indésirables rares mais sévères qui ont été observés avec certaines de ces molécules, utilisées dans le traitement du diabète (amputations, acidocétose diabétique, gangrène de Fournier).<sup>10</sup>
- Plus d'informations sur les données cardiovasculaires et les commentaires associés sont disponibles dans le Folia de Février 2021.
- La posologie recommandée dans l'insuffisance cardiaque dans le RCP est de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Il est à noter que dans les études cliniques rapportant ses bénéfices, la dapagliflozine était ajoutée à un traitement préalable de l'insuffisance cardiaque conforme aux guides de pratique clinique.
- Cette nouvelle indication ne fait actuellement (situation en mai 2021) pas partie des conditions de remboursement de la dapagliflozine (catégorie ).

## Nouvelle voie d'administration

### infliximab s.c. (Remsima® sol. inj. s.c.)

L'**infliximab (Remsima® sol. inj. s.c., chapitre 12.3.2.1.)** est maintenant disponible sur le marché belge en **solution pour injection sous-cutanée**. Il était jusqu'à présent uniquement disponible en poudre pour solution à perfuser i.v., et en usage hospitalier. Il est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, conformément aux indications de la formulation intraveineuse chez l'adulte (synthèse du RCP)<sup>12,13</sup>.

**Commentaire du CBIP:** L'infliximab par voie sous-cutanée est réservé au traitement d'entretien de diverses pathologies inflammatoires, après initiation du traitement par perfusion intraveineuse. Les injections sous-cutanées présentent l'avantage de pouvoir être effectuées par le patient et hors de l'hôpital, mais sont à réaliser plus fréquemment que les perfusions intraveineuses. Le profil d'efficacité et de sécurité semble similaire à celui de la voie intraveineuse mais plus de réactions locales au site d'injection ont été observées.

## Effacité

- Selon deux études versus infliximab i.v. chez l'adulte, la formulation sous-cutanée n'est pas moins efficace par rapport à la formulation intraveineuse pour la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.<sup>13</sup>
- Il n'y a pas de données cliniques chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique ou de psoriasis, traités par infliximab sous-cutané. L'autorisation de mise sur le marché pour ces indications a été octroyée par extrapolation à partir des études susmentionnées et des données pharmacocinétiques.
- Les données de sécurité et d'efficacité du traitement par voie sous-cutanée chez l'enfant n'ont pas encore été établies, contrairement au traitement par voie intraveineuse qui est également indiqué chez l'enfant.

## Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et précautions particulières sont similaires à ceux de l'infliximab par voie intraveineuse (voir chapitre 12.3.2.1.). La formulation sous-cutanée entraîne toutefois de plus nombreuses réactions au site d'injection par rapport à la formulation intraveineuse (22.7% vs 4.6%).<sup>13,14</sup>
- L'infliximab est associé à des réactions systémiques à l'injection, des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée. Le traitement doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles il est indiqué, et les premières administrations intraveineuses doivent avoir lieu en présence d'un équipement médical d'urgence.

**Posologie** Une injection sous-cutanée (120mg) une fois toutes les deux semaines, en traitement d'entretien uniquement (voir RCP pour plus de détails et modalités de transition après perfusion).

**Coût** environ 345 €/injection, remboursé en au 1<sup>er</sup> mai 2021.

## Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

### acide salicylique (Duofilm®)

L'acide salicylique en préparation monocomposée pour usage dermatologique (Duofilm®, chapitre 15.8.) est retiré du marché. Pour le traitement de verrues, l'acide salicylique peut être délivré sous forme de préparation magistrale (« pommade hydrophobe à l'acide salicylique FTM »); une association est également disponible.

### acide 5-aminolévulinique (Effala®)

L'acide 5-aminolévulinique pour usage dermatologique sous forme d'emplâtre (Effala®, chapitre 15.12.) est en indisponibilité de longue durée. Pour le traitement des kératoses actiniques et des cancers basocellulaires, diverses options existent, dont une autre spécialité sous forme de crème à base de dérivé de l'acide 5-aminolévulinique. La spécialité à usage oral utilisée comme agent de diagnostic des gliomes est toujours disponible (Gliolan®).

### béclométhasone poudre à inhaler (Beclophar®)

La béclométhasone sous forme de poudre à inhaler (Beclophar®, chapitre 4.1.4.1.) est retirée du marché. Pour le traitement d'entretien de l'asthme, la béclométhasone existe sous forme d'aérosol doseur, et d'autres corticostéroïdes à inhaler (CSI) existent sous forme de poudre à inhaler. Pour plus d'infos sur la place des CSI dans le traitement d'entretien de l'asthme et le choix du mode d'administration, voir 4.1. Asthme et BPCO.

### charbon activé + citrate de magnésium + méthénamine (Carbobel®)

L'association de citrate de magnésium + méthénamine + charbon activé (Carbobel®, chapitre 3.6.1.2.) est retirée du marché. Cette association était utilisée, sans justification, comme astringent, adsorbant et anti-diarrhéique. Pour le traitement des intoxications, le charbon activé existe encore sous forme monocomposée. Pour la prise en charge des diarrhées, voir chapitre 3.6.

### estradiol + progestérone (Duogestan®)

L'association estradiol + progestérone (Duogestan®, chapitre 6.3.2.1.) étant en indisponibilité de longue durée, il n'existe plus d'association fixe contenant de la progestérone pour le traitement substitutif de la ménopause. D'autres associations estroprogestatives sont disponibles.

### mestérolone (Proviron®)

La mestérolone (Proviron®, chapitre 5.3.4.1.) est en indisponibilité de longue durée. Pour les pathologies requérant un traitement par androgènes, il n'existe plus d'androgènes à administration orale, mais la testostérone sous forme d'injection intramusculaire ou de gel transdermique est disponible [voir chapitre 5.3.4.].

### ribavirine (Copegus®)

La ribavirine en préparation monocomposée (Copegus®, chapitre 11.4.5.1.) est retirée du marché. D'autres antiviraux sont disponibles pour le traitement de l'hépatite C [voir chapitre 11.4.5.].

## Autres modifications

### Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Xeljanz® (tofacitinib) : événements cardiovasculaires majeurs et tumeurs malignes.
- Vaxzevria/COVID-19 vaccine AstraZeneca® et COVID-19 Vaccine Janssen® : thromboses associées à une thrombocytopénie: voir aussi nos articles dans les Actualités COVID-19 sur notre site Web.
- Eylea 40 mg/ml® (aflibercept solution pour injection intravitréenne) : augmentation de la pression intraoculaire avec la seringue préremplie.

### Programmes médicaux d'urgence (MNP)

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le nivolumab et l'ipilimumab (Opdivo® et Yervoy® , chapitre 13.3.1.), ainsi que l'avatrombopag (Doptelet, pas encore commercialisé) 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 Yervoy, Doptelet.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 4/05/2021

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 06/05/2021

## Sources spécifiques

1 Angusta®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Misoprostol (Angusta®) par voie orale et déclenchement du travail. La Revue Prescrire, mars 2019 ; 39(425) : 179

3 Xospata®- Résumé des Caractéristiques du Produit

4 Giltéritinib (Xospata®) et leucémie aiguë avec mutation du gène FLT3, La Revue Prescrire, février 2021 ; 41(448) : 95

5 Poteligeo®, Résumé des Caractéristiques du Produit

**6** Esmya® - Résumé des Caractéristiques du Produit

**7** Esmya-EPAR\_scientific conclusions. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/esmya-epar-scientific-conclusions-annex-iv_en.pdf)

**8** Ulipristal (Esmya®) : un retour sur le marché serait imprudent. La Revue Prescrire, Janvier 2021 ; 41(447) : 16.

**9** Forxiga®, Résumé des Caractéristiques du Produit

**10** EMA-CHMP, Extension of indication variation assessment report Procedure No. EMEA/H/C/WS1737. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

**11** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Koeber L, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911130

**12** Remsima®, Résumé des Caractéristiques du Produit

**13** EMA-CHMP, Extension of indication variation assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/002576/II/0082, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remxima-h-c-2576-ii-0082-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remxima-h-c-2576-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

**14** Infliximab par voie sous-cutanée (Remsima®), La Revue Prescrire, mars 2021 ; 41(449) : 172

## COVID-19: des études en conditions réelles, sur la protection conférée par les vaccins Pfizer et AstraZeneca contre la COVID-19, donnent des résultats encourageants, à interpréter avec prudence

### • Messages clés

- Trois études récentes parues dans *The Lancet* (Écosse<sup>1</sup>, Israël<sup>2</sup>) et le *BMJ* (Angleterre<sup>3</sup>) montrent des résultats encourageants concernant **la protection en conditions réelles contre les formes sévères de COVID-19** conférée par le vaccin Pfizer (Comirnaty®) et le vaccin AstraZeneca (Vaxzevria®), même après 1 dose et également chez les personnes âgées de 80 ans et plus. L'étude israélienne<sup>2</sup> et une quatrième étude en conditions réelles (SIREN, *The Lancet*, Angleterre<sup>4</sup>) suggèrent que le **vaccin Pfizer confère une protection contre les formes asymptomatiques de l'infection**.
- Les données d'études menées en conditions réelles sur la protection vaccinale sont importantes, mais elles doivent être **interprétées avec prudence** en raison du protocole observationnel de ce type d'études. Il faut également tenir compte du fait que ces données ont été obtenues pendant une période donnée de la pandémie et de la campagne de vaccination, dans une région spécifique, où circulaient certains variants.
- Pour optimiser la stratégie de vaccination, il est essentiel que **d'autres études en conditions réelles** soient menées pour évaluer la protection des vaccins COVID-19 contre les différents variants (inquiétants), la durée de la protection et la protection obtenue avec différents schémas de vaccination. Les données réelles **permettent d'espérer** qu'une forte couverture vaccinale peut contribuer à endiguer la pandémie. Cette forte couverture vaccinale doit être atteinte **au niveau mondial** et de préférence rapidement, mais les obstacles restent importants.<sup>5,6</sup>
- Le **degré de protection contre les infections asymptomatiques** peut être un critère pour évaluer le degré de protection contre la transmission de l'infection. La protection que confère le vaccin Pfizer contre l'infection asymptomatique est encourageante et, selon l'éditorial accompagnant l'étude SIREN, les autres vaccins COVID-19 confèrent très probablement une protection similaire. Toutefois, la protection n'est pas totale et, en période de propagation épidémique (c'est-à-dire lorsque le virus circule fortement), les gestes barrières, tels que le port du masque et le respect de la distanciation physique, restent recommandés.

### • En quoi ces études sont-elles importantes?

- Les études de phase III, randomisées et contrôlées par placebo, montrent que les vaccins COVID-19 confèrent une bonne protection contre les formes symptomatiques de COVID-19 [voir Répertoire, 12.1.1.15. et Folia de janvier 2021 (vaccins Pfizer et AstraZeneca), Folia de février 2021 (vaccin Moderna), et Folia d'avril 2021 (vaccin Janssen)], mais ces études ne fournissent que peu d'informations sur la protection contre la morbidité grave et la mortalité liées à la COVID-19, sur la protection dans des sous-populations spécifiques (par exemple les personnes âgées) ou sur la protection contre les infections asymptomatiques. Les études en conditions réelles mentionnées ci-dessus peuvent fournir des informations à ce sujet.

### • Protocole des études : études observationnelles menées à grande échelle, en Angleterre<sup>4</sup>, en Écosse<sup>1</sup> et en Israël<sup>2</sup>, au cours de la période 12/2020 - 04/2021 (période qui varie légèrement d'une étude à l'autre).

### • Résultats en bref

- **Deux études (Angleterre<sup>3</sup>, Écosse<sup>3</sup>)** ont évalué **la protection après la première dose du vaccin Pfizer et AstraZeneca, chez des personnes âgées en moyenne de 65 ans<sup>1</sup> ou de 70 ans et plus<sup>3</sup>** (les personnes âgées faisaient partie des principaux groupes cibles de la vaccination au moment des études). Les études montrent pour les deux vaccins une protection d'environ 90 % (étude écossaise<sup>1</sup>, critère d'évaluation : hospitalisation pour COVID-19) et de 60-70 % (étude anglaise<sup>3</sup>, critère d'évaluation : forme symptomatique de COVID-19 ; les données de l'étude suggèrent une protection d'environ 80 % contre l'hospitalisation), mesurée à partir de 28 jours après la vaccination (avec un suivi de quelques semaines maximum). La protection était également élevée chez les plus de 80 ans.
- **L'étude israélienne<sup>2</sup>** a évalué **la protection après 2 doses du vaccin Pfizer chez des personnes âgées de 16 ans et plus**. L'étude montre une protection élevée (> 90 %) contre les formes symptomatiques et asymptomatiques de COVID-19, et contre l'hospitalisation, les maladies graves et la mortalité dues à la COVID-19, mesurée à partir de 7 jours après la 2<sup>e</sup> dose (avec un suivi de 7 semaines). La protection était également élevée chez les plus de 75 et 85 ans.
- **L'étude anglaise<sup>4</sup> (SIREN)** a évalué **la protection conférée par le vaccin Pfizer dans une cohorte de soignants** (âgés en moyenne de 46 ans, 92 % des vaccinés n'avaient encore reçu qu'une seule dose à la fin de l'étude) qui ont été testés régulièrement (test PCR toutes les 2 semaines, et test de détection des anticorps chaque mois). L'étude montre une protection de 70 % (21 jours après la 1<sup>e</sup> dose) et de 85 % (7 jours après la 2<sup>e</sup> dose) contre l'infection (symptomatique ou asymptomatique) (avec un suivi de 2 mois).

### • Limites des études

- Comme dans toute étude observationnelle, des biais et des facteurs de confusion ne peuvent être exclus dans ces études, même si l'on a tenté de les corriger.
- Les chiffres réels (pourcentages) de protection vaccinale sont toujours sujets à interprétation. Ils ont été obtenus dans une période donnée, dans une région donnée, dans un contexte spécifique de circulation de certains variants (au moment des

études, le variant anglais (B.1.1.7.) prédominait). Il est donc très difficile de faire des comparaisons et d'extrapoler ces chiffres à d'autres régions et à d'autres moments de la pandémie, où d'autres variants peuvent éventuellement être entrés en circulation.

**Note.** Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir [Actualités COVID-19](#) sur notre site Web.

### Sources spécifiques

1. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* 2021; 397: 1646–57. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00677-2. Avec commentaire : Dean N. Hospital admissions due to COVID-19 in Scotland after one dose of vaccine. *Lancet* 2021; 397: 1601-03. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00765-0
2. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021; 397: 1819–29. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Avec commentaire : Leshem E en Wilder-Smith A. COVID-19 vaccine impact in Israel and a way out of the pandemic. *Lancet* 2021; 397: 1783-5. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01018-7
3. Bernal JL, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021;373:n1088. Doi: 10.1136/bmj.n1088. Avec éditorial : Lisewski AM. Effectiveness of England's initial vaccine roll out. *BMJ* 2021;373:n1201. Doi: 10.1136/bmj.n1201
4. Hall VJ, Foulkes S, Saei A et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort Study. *Lancet* 2021; 397: 1725–35. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00790-X. Avec commentaire : Leshem E en Lopman BA. Population immunity and vaccine protection against infection. *Lancet* 2021; 397: 1685-7. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00870-9
5. WHO, news release 21/05/21, [cliquez ici](#)
6. Osama T. et al. Covid-19 vaccine passports: access, equity, and ethics. Governments should proceed with great caution through this minefield. Editorial. *BMJ* 2021;373:n861. Doi: 10.1136/bmj.n861

### Colophon

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

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

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

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.