

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2024

### FOCUS

#### Sécurité du paracétamol en fin de grossesse ? ☐

Vu le (faible) risque de fermeture prématurée du canal artériel par le paracétamol, la rubrique *Grossesse et allaitement* du Répertoire a été nuancée. Quelle reste la place du paracétamol pendant la grossesse ?

#### Futurs pères et exposition médicamenteuse : quels sont les risques ? ☐

Quels médicaments peuvent altérer la qualité du sperme ? Lesquels peuvent majorer le risque de malformations congénitales en cas d'exposition paternelle avant la conception ? Et qu'en est-il de l'exposition paternelle aux médicaments après la conception: l'enfant à naître peut-il en être affecté? Nous faisons le point.

### LU POUR VOUS

#### Que sait-on de l'efficacité réelle du vaccin contre le zona ?

Les résultats sont encourageants. Même en situation réelle, le vaccin confère une bonne protection contre l'herpès zoster dans les premières années suivant son administration, y compris chez les patients sous corticothérapie. Certains aspects restent toutefois encore peu ou pas documentés, notamment l'efficacité réelle du vaccin contre la névralgie post-herpétique.

### ACTUALITÉS

#### Administration de médicaments par un non-professionnel de la santé

L'administration de certains médicaments peut faire partie des « Activités de la Vie Quotidienne ». Un arrêté royal relatif à ces « Activités de la Vie Quotidienne » permet qu'elles soient exercées de manière légale par un non-professionnel de la santé ou une autre personne que l'aidant qualifié.

#### Augmentation des cas de coqueluche en Belgique et dans d'autres pays européens

En Flandre et en Fédération Wallonie-Bruxelles, près de 40 enfants de moins de 6 mois ont déjà été hospitalisés cette année pour coqueluche. Les chiffres flamands montrent que ces hospitalisations touchent proportionnellement davantage de bébés de mères non vaccinées que de mères vaccinées. Ces données renforcent la recommandation de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche en vue de protéger les jeunes nourrissons.

#### Programme de sevrage aux benzodiazépines, un bilan positif !

Plus d'un an après le lancement du programme de sevrage aux benzodiazépines, plus de 5 500 patients ont déjà bénéficié de ce projet encadré par les médecins et pharmaciens ! Vous hésitez encore à vous lancer ? Suivez notre e-learning dédié au sevrage des benzodiazépines !

### AUDITORIUM

#### Nouvel e-learning: médicaments et risque de chute

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Nouveautés en médecine spécialisée

- difélikéfaline (Kapruvia®▼)
- éravacycline (Xerava®)
- glycopyrronium crème (Axhidroks®)
- rémimazolam (Byfavo®▼)
- thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®)
- vériciguat (Verquvo®▼)

#### Nouveautés en oncologie

- busulfan injectable (Busulfan Fresenius Kabi®)

 **Nouvelles formes**

- racécadotril suspension buvable (Tiorfix®)

 **Nouvelles indications**

- abrocitinib (Cibinqo®▼)

**Remboursements**

- Aciclovir sirop (Aciclovir GSK®)
- budésonide (Jorveza®)
- Sitagliptin Sandoz et Sitagliptin/Metformin Sandoz

 **Arrêts de commercialisation**

- cétirizine orale liquide (Cétirizine® Sandoz sirop sol.)
- phytoménadione en gouttes (Vitamon K®)
- triamcinolone nasale (Allegra Nasal®)

 **Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)**

- clindamycine cutanée (Zindaclin®)
- tocophérol (Optovit E®)
- tosylchloramide (Clonazone®)

**PHARMACOVIGILANCE****Acide valproïque chez l'homme : prévenir des risques en cas de désir d'enfants**

Une étude suggère un risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a pris du valproate dans les trois mois précédant la conception. Le PRAC européen recommande des mesures de précaution.

## Sécurité du paracétamol en fin de grossesse ? □

Des cas de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés chez des nouveau-nés dont la maman avait été exposée au paracétamol en fin de grossesse. Un lecteur nous a contacté afin de savoir s'il n'était pas souhaitable de modifier, dans le Répertoire, la rubrique *Grossesse et allaitement* pour le paracétamol. Le risque est limité mais une attitude prudente est de mise. Lorsque le paracétamol est utilisé au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, la balance bénéfique/risque doit être évaluée.

- En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée à un maximum de 500 mg 3x/jour par précaution.
- En cas de fièvre au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre (risque de déclenchement des contractions et d'accouchement prématuré), les bénéfices du paracétamol l'emportent généralement sur les risques.

Dans tous les cas, le paracétamol doit être utilisé pendant une période aussi courte que possible.

### Contexte

En ce qui concerne le paracétamol, sous la rubrique *Grossesse et allaitement* du Répertoire, nous mentionnions que « *Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement* ». En 2019, *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> mentionnait cependant de rester prudent lors de l'administration du paracétamol durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, des cas de fermeture prématurée du canal artériel ayant été rapportés. Suite à cet article, le lecteur se demande s'il ne faudrait pas conseiller de diminuer la prise à 500 mg 3x/jour, soit 1,5 g/jour maximum, par mesure de précaution.

### Données de littérature

- *La Revue Prescrire* discute d'un article qui fait mention de 25 rapports de cas de fœtus ou de nouveau-nés présentant une fermeture prématurée du canal artériel.<sup>1,2</sup> Le seul médicament pris par les mamans était le paracétamol, ce qui suggère que la fermeture du canal artériel pourrait être imputable à cette molécule.
- Le paracétamol exercerait un faible effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines qui sont impliquées dans la perméabilité du canal artériel. Il est mentionné dans la littérature<sup>1</sup> que le paracétamol peut être utilisé, comme les AINS, chez les nouveau-nés prématurés pour accélérer la fermeture du canal artériel. Cet effet pourrait expliquer les cas observés de fermeture prématurée du canal artériel.
- Dans 19 des 25 cas, la durée de prise du paracétamol était comprise entre 4 jours et 1 semaine. En revanche, la dose prise par les mamans n'était pas toujours claire. *Prescrire* cite que « dans la plupart des cas », la dose, lorsqu'elle était connue, était d'au moins 1 500 mg par jour et dans 2 cas, inférieure aux 1 500 mg.
- *La Revue Prescrire* se base sur cette constatation afin de conclure que le paracétamol reste l'antalgique de premier choix pendant la grossesse (en cas d'échec des mesures non médicamenteuses) mais qu'il faut rester prudent quant au potentiel risque de fermeture prématurée du canal artériel lié à la prise de paracétamol en fin de grossesse (surtout à des doses  $\geq$  1 500 mg par jour pendant plusieurs jours). La dose seuil choisie de 1 500 mg par jour repose sur des données limitées.

### Ce que disent nos sources

- Selon *Le Crat*<sup>3</sup> et le *Briggs*<sup>4</sup>, le paracétamol peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse, sur la période la plus courte possible. Ils ne font pas état de risques de fermeture prématurée du canal artériel.
- Selon *Lareb*<sup>5</sup>, la relation entre le paracétamol et le risque de fermeture du canal artériel est incertaine. *Lareb* fait mention d'une étude portant sur 604 grossesses exposées au paracétamol: aucun cas de fermeture prématurée du canal artériel n'a été relevé.<sup>6</sup> Selon eux, si ce risque existe, il est très faible, le paracétamol étant un médicament couramment utilisé pendant la grossesse. *Lareb* conclut

que le paracétamol reste le premier choix en cas de douleurs et de fièvre dans le cadre de la grossesse et préconise de ne l'utiliser que sur la période la plus courte possible et à la dose la plus faible possible.

## Conclusions du CBIP

- Le nombre de cas rapportés de fermeture prématurée du canal artériel en lien avec la prise de paracétamol en fin de grossesse est faible compte tenu de l'utilisation massive du paracétamol comme antalgique et antipyrétique pendant la grossesse. Même si le risque semble faible, il n'est pas à négliger : les conséquences sur le fœtus ou le nouveau-né étant graves.
- *La Revue Prescrire* mentionne le dosage de  $\geq 1\ 500$  mg par jour comme étant à risque mais dans plusieurs cas rapportés, la dose maximale prise de paracétamol était inconnue (voir plus haut). Des données supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir déterminer une dose seuil à partir de laquelle il y a un risque.
- Le paracétamol reste l'antalgique à privilégier durant la grossesse, sa sécurité étant mieux établie que celle des autres anti-douleurs. En effet, la prise d'AINS est déconseillée à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et est contre-indiquée durant le 3<sup>ème</sup> trimestre. Le métamizole est également contre-indiqué lors du 3<sup>ème</sup> trimestre. Les opioïdes sont, quant à eux, déconseillés durant toute la grossesse, et ils peuvent engendrer une dépression respiratoire en cas d'utilisation pendant l'accouchement.
- Nous pouvons cependant nuancer nos propos dans le Répertoire. En cas de **douleurs** chez la femme enceinte, il convient de limiter la prise de paracétamol à la dose la plus faible possible et sur la période la plus courte possible afin de limiter les potentiels risques. Il pourrait être conseillé aux femmes enceintes de limiter l'utilisation de paracétamol à 500 mg 3x/jour maximum lors du dernier trimestre de la grossesse, par précaution.
- En ce qui concerne le traitement de la **fièvre** chez la femme enceinte, il est nécessaire de mettre en balance les bénéfices face aux risques. En effet, nous savons que la fièvre chez une femme enceinte peut augmenter les risques de contractions et d'accouchements prématurés. Or, à 1,5 g/jour, la fièvre risque d'être sous-traitée et de provoquer une naissance prématurée. Selon le *Briggs*, l'usage de paracétamol dans le cadre d'une action antipyrétique est en général plus bénéfique que les risques liés à sa prise.<sup>4</sup>
- A ce titre, nous avons décidé de nuancer la rubrique *Grossesse et allaitement* en lien avec le paracétamol comme suit :

*« Selon nos sources, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement. Cependant, des cas rares de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés lors de l'utilisation du paracétamol pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse surtout à des doses d'au moins 1,5 g/jour. Il convient de mesurer la balance bénéfice/risque lors d'une utilisation de paracétamol durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée par prudence à 500 mg 3x/jour maximum. En revanche, en cas de fièvre lors du 3<sup>ème</sup> trimestre (risque d'induction de contractions et naissance prématurée), les bénéfices du paracétamol sont en général supérieurs aux risques. L'utilisation de doses > à 1 500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci. Dans tous les cas, son usage doit se faire sur la période la plus courte possible.»*

## Noms des spécialités concernées :

- Paracétamol : Algostase Mono®, Croix Blanche Mono®, Dafalgan®, Lemsip®, Panadol®, Paracetamol(e), Perdolan® (voir Répertoire)
- Paracétamol + caféine (voir Répertoire)
- Paracétamol + acide acétylsalicylique + caféine (voir Répertoire)
- Paracétamol + acide acétylsalicylique + acide ascorbique (voir Répertoire)
- Paracétamol + AINS (voir Répertoire)
- Paracétamol + codéine (voir Répertoire)
- Paracétamol + codéine + caféine (voir Répertoire)
- Paracétamol + tramadol (voir Répertoire)
- Paracétamol + chlorphénamine (voir Répertoire)

- Paracétamol + pseudoéphédrine (voir Répertoire)

## Sources

- 1 Prescrire Rédaction. « Paracétamol en fin de grossesse : un facteur de fermeture prématurée du canal artériel ». La Revue Prescrire, octobre 2019, tome 39, N°432.
- 2 Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;85(1):245-251. doi: 10.1111/bcp.13778. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30300944; PMCID: PMC6303200.
- 3 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (Le Crat). Paracétamol-Grossesse. Consulté le 8 mars 2024. <https://www.lecrat.fr/4165/>
- 4 Briggs, Gerald, G. et al. *Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation*. Available from: VitalSource Bookshelf, (12th Edition). Wolters Kluwer Health, 2021.
- 5 Lareb. Paracetamol tijdens de zwangerschap. Consulté le 8 mars 2024. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina/Paracetamol-tijdens-de-zwangerschap>
- 6 Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzsch S, Meixner K, Beck E, Meister R, Schaefer C. Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation of the German Embryotox cohort. *BJOG*. 2019 Dec;126(13):1560-1567. doi: 10.1111/1471-0528.15872. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31310697.

## Futurs pères et exposition médicamenteuse : quels sont les risques ? □

- Certains médicaments, tels que le finastéride et les ISRS, peuvent altérer la qualité du sperme. Cet effet est généralement réversible après l'arrêt du traitement.
- Il ressort d'études limitées que le risque tératogène n'est pas majoré par les médicaments pris par le père peu avant la conception, à l'exception peut-être du valproate. Des études récentes suggèrent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux en cas d'exposition paternelle au valproate.
- En cas d'exposition paternelle à des médicaments tératogènes connus en période post-conceptionnelle, aucun impact n'est à prévoir sur la grossesse ou l'enfant à naître, la quantité de médicament dans le sperme étant négligeable.

L'exposition maternelle aux médicaments pendant la grossesse et les effets sur la mère et l'enfant à naître sont assez bien documentés. En revanche, on dispose de beaucoup moins d'informations sur l'exposition paternelle aux médicaments en cas de projet de grossesse. Dans cet article, nous examinons les médicaments couramment utilisés (à l'exception des médicaments cytotoxiques) susceptibles d'influencer la fertilité masculine ou le risque tératogène en cas d'exposition paternelle en pré- et post-conceptionnel. Pour ce faire, nous nous appuyons sur un récapitulatif de l'une de nos sources habituelles en matière de grossesse, à savoir, le centre Lareb<sup>1</sup>.

### Impact sur la qualité du sperme

Des études ont montré qu'un nombre limité de médicaments pouvait affecter la spermatogenèse. Dans cet aperçu, nous n'abordons que les spécialités qui sont également mentionnées dans le récapitulatif du Lareb<sup>1</sup>.

#### Finastéride et dutastéride

L'utilisation prolongée de finastéride (même aux faibles doses utilisées *off-label* dans l'alopecie) et de dutastéride (RCP) est associée à une réduction de la quantité et de la mobilité des spermatozoïdes. La prise de finastéride et de dutastéride pourrait donc être associée à une réduction de la fertilité chez les hommes dont la qualité du sperme est déjà altérée. Aucune étude n'a toutefois examiné la fertilité en tant que critère d'évaluation. Ces effets sont réversibles après l'arrêt du médicament<sup>2</sup>.

#### ISRS

La prise d'ISRS est associée à des effets néfastes sur la qualité du sperme (concentration, mobilité et morphologie des spermatozoïdes). Ces effets sont réversibles après l'arrêt du médicament. Certaines sources conseillent de surveiller la qualité du sperme en cas de troubles de la fertilité et d'arrêter la prise d'ISRS si possible<sup>3</sup>.

#### Médicaments du TDAH

Même si certaines données indiquent que les amphétamines peuvent avoir un impact négatif sur la qualité du sperme, ceci n'a pas été documenté pour la dexamphétamine. Pour le méthylphénidate, les données sont rassurantes<sup>4</sup>.

#### Inhibiteurs du TNF

L'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab pégol, l'étanercept et le golimumab sont des inhibiteurs du TNF. Les inhibiteurs du TNF régulent plusieurs processus essentiels à la spermatogenèse, de sorte qu'un effet négatif sur la spermatogenèse pourrait théoriquement être suspecté. Jusqu'à présent, les données cliniques ne suggèrent pas d'effet sur la qualité des spermatozoïdes suite à la prise d'inhibiteurs du TNF<sup>5</sup>.

#### Sulfasalazine

Une oligospermie et une infertilité peuvent se manifester chez les hommes traités par sulfasalazine. Ces effets sont réversibles dans les 2 à 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement (RCP).

## Sirolimus

La prise de sirolimus est associée à des effets néfastes sur la qualité du sperme. Dans la plupart des cas, ces effets sont réversibles après l'arrêt du médicament (RCP).

## Risque tératogène en pré-conception

Peu d'études ont évalué le risque tératogène des médicaments utilisés par le père peu avant la conception. Bien que la plupart des études présentent des résultats rassurants, une étude récente montre que le valproate pourrait être associé à un effet tératogène (voir ci-dessous).

L'impact limité du sperme sur le risque tératogène peut s'expliquer par le fait que seuls les spermatozoïdes sains sont capables d'engendrer une grossesse. En cas de fécondation avec un spermatozoïde altéré, il est probable que cela conduise à une fausse couche précoce. Notons aussi que le cycle de développement d'un spermatozoïde jusqu'à l'éjaculation dure moins de 3 mois : l'exposition à des substances nocives il y a plus de 3 mois sera donc moins significative. Le centre Lareb remarque toutefois qu'il existe certains signaux d'effets indésirables qui méritent d'être surveillés<sup>1</sup>.

## Méthotrexate

Les études chez l'animal ont mis en évidence une génotoxicité du méthotrexate. Les études chez l'humain ne montrent cependant aucun risque accru d'effets néfastes sur la grossesse et l'enfant à naître en cas d'exposition paternelle au méthotrexate trois mois avant la conception. Néanmoins, la notice et le RCP mentionnent des mesures de précaution, notamment l'utilisation d'un moyen de contraception pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement<sup>6</sup>.

## Azathioprine et analogues des purines

Plusieurs études ne montrent pas de risque accru d'effets néfastes sur la grossesse et l'enfant à naître en cas d'exposition paternelle à l'azathioprine ou à la mercaptopurine trois mois avant la conception. Néanmoins, la notice et le RCP conseillent d'utiliser un moyen de contraception pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement, par mesure de précaution<sup>7</sup>.

## Valproate

Une étude du fabricant a mis en évidence une possible augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants de pères traités par valproate 3 mois avant la conception. Ce risque s'élèverait à 5%, contre 3% chez les enfants dont les pères avaient pris de la lamotrigine ou du lévétiracétam. Cette étude ne permet pas de déterminer l'existence d'une relation causale. Ces données ont toutefois incité le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) à formuler quelques mesures de minimisation des risques (voir Folia de mai 2024).

## Acide mycophénolique

Le mycophénolate s'est révélé génotoxique chez l'animal. Par conséquent, le RCP recommande des mesures de précaution pendant le traitement : les patients masculins sexuellement actifs ou leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement par mycophénolate mofétil.

## Impact sur les le risque de malformations congénitales en post-conception

Concernant les médicaments ayant un effet tératogène prouvé chez la femme : la quantité détectée dans le sperme est très faible. Par conséquent, la concentration susceptible d'atteindre l'enfant lors du coït est si faible qu'aucun effet tératogène ou toxique n'est à craindre.

Pour la plupart des médicaments, il n'est pas nécessaire d'utiliser un préservatif en cas d'exposition post-conceptionnelle. Toutefois, pour les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (finastéride et dutastéride), le RCP recommande de prendre des précautions et de minimiser l'exposition de la femme enceinte en utilisant un préservatif. Ici aussi, la concentration dans le sperme est si faible qu'aucun effet tératogène

ou toxique n'est attendu<sup>1,2</sup>.

## Sources

1 Lareb. Achtergrond informatie over geneesmiddelgebruik door de man met kinderwens. Dernière consultation le 12/03/2024

2 Lareb. Finesteride gebruik door de man met kinderwens. Dernière consultation le 12/03/2024

3 Lareb. SSRI gebruik door de man met kinderwens. Dernière consultation le 12/03/2024

4 Lareb. Methylfenidaat en dexamfetamine gebruik door de man met kinderwens. Dernière consultation le 12/03/2024

5 Lareb. TNF alfablokker gebruik door de man met kinderwens. Dernière consultation le 12/03/2024

6 Lareb. Methotrexaat gebruik door de man met kinderwens. Dernière consultation le 12/03/2024

7 Lareb. Thiopurine gebruik door de man met kinderwens. Dernière consultation le 12/03/2024



## Que sait-on de l'efficacité réelle du vaccin contre le zona ?

Les résultats sont encourageants. Même en situation réelle, le vaccin confère une bonne protection contre l'herpès zoster dans les premières années suivant son administration, y compris chez les patients sous corticothérapie. Certains aspects restent toutefois encore peu ou pas documentés, notamment l'efficacité réelle du vaccin contre la névralgie post-herpétique.

### Messages clés

- Une étude de cohorte prospective américaine<sup>1,2</sup> a examiné la **protection en vie réelle** du **vaccin recombinant contre le zona (herpès zoster)**. Le schéma vaccinal recommandé est de 2 vaccinations, avec un intervalle de 2 à 6 mois.
- **Voici ce que montre l'étude :**
  - En vie réelle, la protection contre le zona était optimale lorsque les 2 doses étaient administrées : > 70% sur la période d'étude de 4 ans.
  - Avec une seule dose, la protection diminuait rapidement (45% la deuxième année).
  - La 2<sup>e</sup> dose peut aussi être administrée plus tardivement : la protection était aussi élevée à un intervalle de >6 mois à 2 ans qu'à un intervalle de 2 à 6 mois.
  - La protection était un peu plus faible chez les patients immunodéprimés (dans cette étude, des patients sous corticothérapie), mais selon les auteurs, elle restait substantielle (65% sur une période de 4 ans) et utile, ce groupe de patients étant à plus haut risque d'herpès zoster.
- L'étude ne nous apprend rien sur la protection réelle contre la névralgie post-herpétique (NPH) (n'a pas été évaluée).

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

- Le vaccin recombinant contre le zona est le seul vaccin encore disponible contre le zona. Des études de suivi des études ZOE (études randomisées) montrent que la protection contre l'herpès zoster reste élevée 7 ans après la vaccination (>84%) et que la réponse immunitaire persiste jusqu'à au moins 10 ans après la vaccination. Une protection a également été démontrée dans des groupes à risque spécifiques (adultes ayant reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques ou qui sont atteints d'hémopathie maligne). À ce sujet, voir aussi les Folia de novembre 2022. Dans les études ZOE, les 2 doses ont été administrées à 2 mois d'intervalle. Dans le RCP de Shingrix®, il est indiqué que l'intervalle peut être allongé jusqu'à 6 mois.
- L'étude discutée ici, menée en conditions réelles, peut apporter des réponses aux questions suivantes : le vaccin confère-t-il une protection en dehors des conditions d'une étude clinique randomisée, est-il efficace dans d'autres groupes de patients immunodéprimés (ici, des patients sous corticothérapie), et reste-t-il efficace lorsque l'intervalle recommandé entre les doses a été dépassé ?

### Conception de l'étude

- Étude de cohorte prospective menée par les *Centers for Disease Control* (CDC) américains, entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2022, auprès d'environ 2 millions de personnes de 50 ans et plus (61% entre 50 et 65 ans ; seulement 8,7% de plus de 80 ans).
- Le critère d'évaluation était l'incidence d'herpès zoster : étaient considérés comme de nouveaux cas d'herpès zoster les cas ayant reçu un diagnostic clinique puis une prescription de médicament antiviral (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) dans les 7 jours suivant le diagnostic.

### Résultats en bref : protection contre l'herpès zoster

- **Taux de protection contre le zona obtenu avec 2 doses**
  - Protection au cours de la période de suivi de 4 ans : 76% (IC à 95% de 75 à 78).
  - En chiffres absolus : 1,7 cas pour 1 000 personnes-années chez les sujets vaccinés, contre 6,7 cas pour 1 000 personnes-années chez les sujets non vaccinés. Ce qui équivaut, selon nos calculs, à un *number needed to vaccinate* (NNV) de 200 par an, c'est-à-dire que 200 personnes ont dû être vaccinées pour prévenir 1 cas d'herpès zoster sur une période d'un an.

- Taux de protection par année post-vaccination : 79% la première année, 75% la deuxième année, 73% la troisième et quatrième année.
- **Taux de protection contre le zona selon l'intervalle observé entre les 2 doses :**
  - Intervalle de 2 à 6 mois : 76%
  - Intervalle de >6 mois mais <1 an : 78%.
  - Intervalle de  $\geq 1$  an à 2 ans : 75%.
- **Taux de protection contre le zona obtenu avec 1 seule dose :**
  - Protection au cours de la période de suivi de 4 ans : 64% (IC à 95% de 62 à 67).
  - En chiffres absolus : 2,5 cas pour 1 000 personnes-années chez les sujets vaccinés, contre 6,7 cas pour 1 000 personnes-années chez les sujets non-vaccinés.
  - Taux de protection par année post-vaccination : 70% la première année, 45% la deuxième année, 48% la troisième année et 52% après la troisième année.
- **Taux de protection contre le zona chez les patients sous corticothérapie** : 65% (sur la période de 4 ans).
- Le degré de protection (à 2 doses) était légèrement plus élevé chez les personnes qui avaient été vaccinées **avant l'âge de 65 ans**, par rapport aux personnes vaccinées **à l'âge de 65 ans ou plus** : 81% contre 74%.

## Commentaires du CBIP

- Il est encourageant de constater que le vaccin confère également une bonne protection contre l'herpès zoster en conditions réelles, dans les premières années suivant son administration, y compris chez les patients sous corticothérapie.
- L'étude présente quelques limites.
  - Comme il s'agit d'une étude de conception observationnelle, il n'est pas possible d'exclure complètement les biais et les facteurs de confusion. La collecte de données dans une approche prospective constitue toutefois un avantage.
  - La période de suivi était de 4 ans maximum.
  - L'étude ne renseigne pas sur l'efficacité réelle du vaccin contre la NPH.
  - À l'exception des patients sous corticothérapie, l'étude ne fournit pas d'informations sur d'autres patients immunodéprimés.
- Il reste à mieux documenter la protection contre la NPH, ainsi que la durée de la protection et la protection dans la population très âgée (80+).
- Comme indiqué dans les Folia de novembre 2022, le CSS recommande actuellement la vaccination contre l'herpès zoster chez les personnes  $\geq 60$  ans et les personnes immunodéprimées. Le KCE a toutefois conclu que la vaccination des groupes cibles tels que définis par le CSS n'est pas « coût-efficace » à l'heure actuelle. Pour en savoir plus et lire les commentaires du CBIP, consultez l'article Folia en question.

## Noms des spécialités concernées

- Vaccin contre le zona : Shingrix® (voir Répertoire)

## Sources

- 1 Zerbo O, Bartlett J, Fireman B et al. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Ann Intern Med.* 2024;177:189-195 + Supplemental material (doi:10.7326/M23-2023)
- 2 NEJM Journal Watch. Recombinant Zoster Vaccine Works as Advertised. Abigail Zuger, reviewing Zerbo O et al. 18/01/2024

## Administration de médicaments par un non-professionnel de la santé

Certaines « activités de la vie quotidienne, » comme l'administration de certains médicaments, peuvent également être exercées par un non-professionnel de la santé ou une autre personne que l'aidant qualifié. En effet, la réglementation existante concernant l'aidant qualifié a récemment été complétée par un arrêté royal supplémentaire relatif aux Activités de la Vie Quotidienne (AVQ).



« Un aidant qualifié est une personne qui n'est pas infirmière ou infirmier. Cependant, il /elle peut effectuer un ou plusieurs actes infirmiers dans le cadre de sa profession ou d'une activité bénévole, en dehors d'un établissement de soins. L'aidant qualifié, sur respect d'un certain nombre de conditions, est protégé par la loi pour réaliser un ou plusieurs actes infirmiers bien définis dans l'intérêt des patients. »

L'objectif de cet arrêté est de permettre que l'exercice de certaines activités au sein des soins de santé ne soit plus nécessairement réservé aux professionnels de soins de santé et que ces activités puissent donc, dans certaines conditions, également être exercées légalement par des non-professionnels de soins de santé.



Ces activités restent considérées comme des soins de santé ou comme l'exercice de l'art infirmier. Leur exercice ne relève plus du domaine exclusif de l'art infirmier. Cependant, le médecin traitant ou l'infirmier du patient peut toujours décider que, dans certaines situations, l'activité doit être réalisée par un professionnel de la santé.

En effet, certains actes infirmiers simples, comme prendre la température ou administrer du paracétamol en cas de mal de tête, ne doivent pas dépendre de l'aidant qualifié ni de l'infirmier dans certaines situations. Un ami, un voisin ... peuvent exercer des actes infirmiers simples dans le contexte de la vie quotidienne moyennant le respect des conditions énoncées dans la législation.

La liste de ces activités est limitée. Les gestes de base repris dans la liste des AVQ en matière **d'administration de médicaments** sont les suivants : « *l'administration des médicaments, à l'exception d'opioïdes (morphine, fentanyl, ...), par les voies d'administration suivantes : orale (y compris l'inhalation), rectale, vaginale, collyre, gouttes auriculaires, gouttes nasales, voie percutanée, conformément aux instructions reprises dans la notice du médicament ou aux instructions délivrées par le pharmacien, l'infirmier responsable de soins généraux ou le médecin prescripteur.* »

Dans le cadre de l'administration de médicaments, le médecin ou l'infirmier responsable de soins généraux peut évaluer la nécessité d'un système de distribution préparé et personnalisé par un infirmier responsable de soins généraux, un assistant en soins infirmiers ou un pharmacien, afin de surveiller la prise de médicaments, garantir le respect du traitement et en favoriser la régularité.

Il est important de signaler que le professionnel de santé peut également décider qu'en raison du contexte et de la finalité de l'activité à réaliser, l'activité doit être réalisée par un professionnel de la santé.

Pour savoir comment administrer le médicament, la personne peut consulter la notice ou le site PharmaInfo, un site destiné aux patients. Sur ce site, la rubrique « Comment prendre ce médicament » informe sur la quantité à prendre, le moment et la durée de prise d'un médicament.

### Sources

- SPF Santé Publique, Activités de la vie quotidienne, consulté le 09/04/2024.

## Augmentation des cas de coqueluche en Belgique et dans d'autres pays européens

L'*European Centre for disease Prevention and Control (ECDC)*<sup>1</sup> rapporte dans son bulletin épidémiologique hebdomadaire du 17-23 mars 2024 que le nombre de cas de coqueluche a considérablement augmenté ces derniers mois dans plusieurs pays européens, dont la Belgique. La coqueluche évolue par cycles, le nombre de cas augmentant tous les 3 à 5 ans, même en cas de couverture vaccinale élevée. L'augmentation actuelle est en partie expliquée par la circulation plus faible pendant la pandémie de COVID-19, combinée à un taux de vaccination sous-optimal dans certains groupes pendant la pandémie<sup>1,2</sup>. La coqueluche est particulièrement dangereuse pour le jeune nourrisson.

Les **deux communautés belges** ont récemment fait état de cette augmentation.

- **Departement Zorg (Flandre)**<sup>3</sup>: communiqué du 24 avril 2024. Entre janvier et avril 2024, 672 cas de coqueluche ont été signalés dans les provinces flamandes (principalement Anvers et Brabant flamand), majoritairement des enfants et des adolescents. Vingt-trois (23) enfants de moins de 1 an ont été hospitalisés, dont **21 enfants de moins de 6 mois**.
- **Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ)**<sup>4</sup>: Bulletin épidémiologique n°2/2024. En 2024, 495 cas de coqueluche (447 cas confirmés) ont déjà été enregistrés, principalement dans le Hainaut, le Brabant wallon et à Liège, majoritairement des enfants et des adolescents. Trente-huit (38) personnes ont été hospitalisées, dont **18 enfants de moins de 6 mois**.

Le **Departement Zorg (Flandre)** donne quelques détails concernant la vaccination en période de grossesse des mères des bébés hospitalisés. **Sur les 21 bébés hospitalisés de moins de 6 mois.**

- **9 mères** n'avaient **pas été vaccinées** contre la coqueluche pendant la grossesse, et
- **7 mères** avaient **été vaccinées** contre la coqueluche pendant la grossesse.
- Pour les 5 autres bébés, le statut vaccinal de la mère n'est pas connu.

Environ 85% des femmes enceintes sont vaccinées contre la coqueluche en Flandre. La Flandre compte donc beaucoup plus de jeunes mères vaccinées que de jeunes mères non vaccinées. Proportionnellement, le nombre de bébés hospitalisés est donc beaucoup plus faible dans le groupe des femmes vaccinées.

### Ces données viennent appuyer la recommandation

- **de commencer la primovaccination contre la coqueluche chez les jeunes enfants à partir de l'âge de 8 semaines**, avec des rappels de vaccination chez les enfants âgés de 5 à 6 ans et chez les adolescents âgés de 15 à 16 ans (voir le Tableau 12a dans le Répertoire 12.1), et
- **de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche** en vue de protéger le jeune nourrisson dans les premiers mois de vie. Dans les **Folia de décembre 2022**, notre conclusion était que les données disponibles soutiennent la recommandation de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche. **Les études observationnelles montrent une protection des jeunes nourrissons contre la coqueluche confirmée en laboratoire (protection d'environ 80%) et la coqueluche sévère (combinaison d'hospitalisation et de décès ; protection d'environ 60%).**

### Note

- Le vaccin Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés pour la vaccination des femmes enceintes (entre les semaines 24 et 32). Le taux de vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse est plus faible en Wallonie (39%) et à Bruxelles (31%) qu'en Flandre (85%) (chiffres de 2019 ou 2020).
- Voir aussi le **Répertoire 12.1.2.3. > rubrique Positionnement** sur la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse et la vaccination « cocoon ».
- Voir aussi l'**Avis du Conseil Supérieur de la Santé (8754, 2020)** sur la vaccination de l'adulte en vue de protéger le jeune nourrisson.

## Sources spécifiques

**1** European Centre for disease Prevention and Control (ecdc). Weekly Bulletin - Communicable Disease Threats Report. Week 12, 17-23 March 2024.

**2** Smout E, Mellon D en Rae M. Whooping cough rises sharply in UK and Europe. Editorial. BMJ 2024;385:q736 (doi: 10.1136/bmj.q736)

**3** Departement Zorg (Vlaanderen). Al 23 baby's in Vlaanderen opgenomen in het ziekenhuis wegens kinkhoest: Departement Zorg benadrukt belang van vaccinatie tijdens de zwangerschap. Nieuwsbericht, 24 april 2024. Voir aussi Nieuwsflash infectieziekten – februari 2024

**4** Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ): Bulletin épidémiologique n°2/2024.

## Programme de sevrage aux benzodiazépines, un bilan positif !

Un programme de sevrage progressif aux benzodiazépines et de Z-drugs, encadré par le médecin et le pharmacien, peut être proposé à certains patients depuis le 1er février 2023. Pour rappel, ce programme a pour objectif un arrêt progressif des benzodiazépines et apparentés (Z-drugs) chez les utilisateurs chroniques en ambulatoire. Il est basé sur des préparations magistrales de gélules, réalisées par le pharmacien d'officine suite à la prescription par un médecin (voir Folia février 2023).

Depuis le lancement de ce projet, plus de 5 500 patients bénéficient d'un programme de sevrage aux benzodiazépines et apparentés, encadré par plus de 2 000 pharmacies belges. Selon les chiffres de l'APB, 105 nouveaux programmes de sevrage sont entamés chaque semaine en pharmacie. Ce chiffre reste plus ou moins stable.<sup>1</sup>

Vous aussi, vous souhaitez aider votre patient souffrant de troubles du sommeil à réduire progressivement sa consommation de benzodiazépines ou de Z-drugs, mais vous hésitez à vous lancer ? Suivez notre e-learning dédié au sevrage des benzodiazépines ! Dans cette formation en ligne, nous vous mettons face à un cas pratique que vous aurez à gérer vous-même, tout en vous proposant quelques outils et conseils pour réussir le sevrage.

### Sources

1. APB, Actualités : Sevrage progressif de somnifères : les pharmaciens accompagnent déjà plus de 5.500 patients consulté le 13/05/24.

## Nouvel e-learning: médicaments et risque de chute

Vous l'avez probablement déjà observé, dans votre pratique ou dans votre entourage : il suffit parfois d'une chute, et tout peut basculer. En effet, chez une personne âgée, une chute peut mener à un enchaînement de conséquences négatives : traumatismes, perte d'autonomie, et ainsi perte de qualité de vie, peuvent en découler.

Mais saviez-vous que vous pouvez jouer un rôle important, en tant que médecin ou pharmacien, dans la prévention de chute chez la personne âgée ?

Dans cet e-learning, nous démarrons de la situation d'une patiente, et nous cheminerons avec elle afin de vous faire découvrir :

- Quels sont les **médicaments à risque**,
- Quels **effets indésirables** peuvent mener à une chute,
- Quelles mesures de **prévention** efficaces sont applicables dans votre pratique quotidienne.

Suivez cet e-learning et devenez un acteur clé dans la prévention des chutes chez vos patients âgés !

Durée totale : 30 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens et les pharmaciens hospitaliers.

Une fois inscrit-e, vous avez accès gratuitement à toutes nos formations en ligne.

## Nouveautés médicaments mai 2024

### Nouveautés en médecine spécialisée

- difélikéfaline (Kapruvia<sup>®</sup>▼): prurit associé à la maladie rénale
- éravacycline (Xerava<sup>®</sup>): infections abdominales compliquées
- glycopyrronium crème (Axidroks<sup>®</sup>): hyperhidrose axillaire
- rémimazolam (Byfavo<sup>®</sup>▼): sédation procédurale
- thiopental (Thiopental Sodium Panpharma<sup>®</sup>) : anesthésie générale, euthanasie (*off label*)
- véricigat (Verquvo<sup>®</sup>▼) : insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite

### Nouveautés en oncologie

- busulfan injectable (Busulfan Fresenius Kabi<sup>®</sup>) : greffe de cellules souches hématopoïétiques

### Nouvelles formes

- racécadotril suspension buvable (Tiorfix<sup>®</sup>)

### Nouvelles indications

- abrocitinib (Cibinqo<sup>®</sup>▼🚫🚫) : dermatite atopique ≥ 12 ans

### Remboursements

- aciclovir sirop (Aciclovir GSK<sup>®</sup>🚫🚫)
- budésonide (Jorveza<sup>®</sup>)
- Sitagliptin Sandoz 🚫🚫 et Sitagliptin/Metformin Sandoz 🚫🚫

### Arrêts de commercialisation

- cétirizine orale liquide (Cetirizine<sup>®</sup> Sandoz sirop sol.)
- phytoménadione en gouttes (Vitamon K<sup>®</sup>)
- triamcinolone nasale (Allegra Nasal)

### Interruptions de commercialisation

- clindamycine cutanée (Zindaclin<sup>®</sup>)
- tocophérol (Optovit E<sup>®</sup>)
- tosylchloramide (Clonazone<sup>®</sup>)

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

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

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

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

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 26 avril. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juin .

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 24 mai.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### difélikéfaline (Kapruvia<sup>®</sup>▼)

La **difélikéfaline** (Kapruvia<sup>®</sup>▼, chapitre 15.3, usage hospitalier, administration intraveineuse) est un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa à faible pénétration dans le système nerveux central. Il a pour indication le traitement du **prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale**



**chronique** chez les patients adultes **sous hémodialyse** (synthèse du RCP).

Deux RCT ont été réalisées chez 851 adultes atteints de prurit sévère associé à une maladie rénale chronique sous hémodialyse depuis au moins 3 mois.

Les résultats après 12 semaines montrent une légère **amélioration du prurit** (51-54% sous difélikéfaline versus 27-42% sous placebo, critère d'évaluation primaire), ainsi qu'une amélioration **de la qualité de vie** et une amélioration cliniquement pertinente du prurit (amélioration d'au moins 4 points, critères d'évaluation secondaires).

La difélikéfaline expose aux effets indésirables suivants : **somnolence et paresthésies** (1-10%), troubles gastrointestinaux, vertiges, confusion

Malgré la faible pénétration théorique au niveau du système nerveux central, certains effets indésirables laissent penser qu'un passage est possible. Les données actuelles ne permettent pas de savoir si la difélikéfaline expose aux autres effets indésirables classiques des opioïdes (y compris la dépendance).<sup>1-4</sup>

**Coût** : 473€ pour 12 flacons, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2024

### éravacycline (Xerava®)

L'**éravacycline (Xerava®**, chapitre 11.1.3, administration intraveineuse, usage hospitalier) est une **tétracycline** similaire à la tigécycline qui a pour indication le traitement **des infections intra-abdominales compliquées** chez l'adulte (synthèse du RCP).

L'éravacycline possède un large spectre d'activité, et est active in vitro contre certains pathogènes résistants. Elle a été non-inférieure au méropénem et à l'ertapénème dans deux études sur un critère de guérison clinique.

Les effets indésirables sont ceux des tétracyclines, les plus fréquents dans les études ont été les troubles gastro-intestinaux et les réactions au site d'injection (3-8%).<sup>1,2</sup>

L'éravacycline est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

**Coût** : 1325€ pour 10 flacons de 100 mg, remboursé en b au 1<sup>er</sup> mai 2024.

### glycopyrronium crème (Axidroks®)

Le **glycopyrronium** existe maintenant **sous forme de crème** (Axidroks®, chapitre 15.13) avec pour indication le traitement topique de **l'hyperhidrose axillaire primaire** sévère chez l'adulte (synthèse du RCP).

Cet anticholinergique existait déjà sous forme à inhaler en mono ou bithérapie pour le traitement de la BPCO (en trithérapie aussi pour le traitement de l'asthme), sous forme orale pour le traitement de la sialorrhée et sous forme injectable dans le cadre de l'anesthésie ou en fin de vie pour diminuer les sécrétions.

Selon une étude mentionnée dans le RCP, le glycopyrronium crème est **plus efficace que le placebo sur certains critères** après 29 jours chez des adultes souffrant d'hyperhidrose axillaire sévère: diminution de la production de sueur (critère d'évaluation primaire) et amélioration d'un score de qualité de vie (critère d'évaluation secondaire). Une étude d'extension en ouvert durant 72 semaines conclut que le taux de répondeurs (amélioration d'au moins 2 points sur un score mesurant la transpiration) est plus important sous glycopyrronium que sous placebo (critère d'évaluation secondaire).

Bien qu'il s'agisse d'une administration cutanée, **des effets anticholinergiques** ne sont pas exclus.<sup>1</sup>

**Posologie** : 2 activations de la pompe-doseuse pour chaque aisselle le soir pendant 4 semaines. La dose peut ensuite être réduite à 2 fois par semaine.

**Coût** : 59,99€ pour 50 gr, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2024

### rémimazolam (Byfavo®▼)

Le **rémimazolam** (Byfavo®▼, chapitre 18.1.5, usage hospitalier, administration intraveineuse) a pour indication la **sédation procédurale** chez l'adulte (synthèse du RCP).

Il agit plus rapidement mais moins longtemps que le midazolam, ce qui nécessite des réadministrations plus fréquentes.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : hypotension, dépression respiratoire, céphalées, vertiges, bradycardie, nausées et vomissements.

Le rémimazolam **influence l'aptitude à conduire des véhicules** ou à utiliser des machines, ce qui doit être pris en compte si le patient quitte l'hôpital après la procédure.<sup>1,2</sup>

**Coût** : 220€ pour 10 ampoules, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2024.

### thiopental (Thiopental Sodium Panpharma®)

Le **thiopental** (chapitre 18.1.1, administration intraveineuse) est **de nouveau disponible sur le marché belge** (Thiopental Sodium Panpharma®, auparavant Pentothal®).

Il a pour indication **l'anesthésie générale**, les **troubles convulsifs réfractaires** et la réduction de la **pression intracrânienne** (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Il est aussi utilisé **off label** dans le cadre de **l'euthanasie**. Cette utilisation est conforme aux guidelines concernant l'euthanasie.

Le Thiopental B. Braun qui était importable par dérogation depuis le retrait du marché du Pentothal® n'est de facto plus importable. Le prix de cette nouvelle spécialité est plus élevé que celui de la spécialité qui était importée.

**Coût** : 335,20€ pour 10 flacons, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2024

### véricigat (Verquvo®▼)

Le **véricigat** (Verquvo®▼, chapitre 1.3.3, administration orale) est un **vasodilatateur**, inducteur de la guanylate cyclase soluble. Il a pour indication le traitement de **l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite** chez les patients adultes stabilisés **après une décompensation récente** ayant nécessité un traitement IV (synthèse du RCP).

Il s'agit de la seconde molécule de cette classe, mais le riocigat a une indication différente (hypertension pulmonaire).

Une RCT réalisée chez 5050 adultes atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ayant présenté une décompensation dans les 6 derniers mois a montré que le véricigat ajouté au traitement standard **a légèrement diminué le critère d'évaluation primaire composite « décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » versus placebo** à 11 mois (36% versus 39%). Cette différence est surtout due à la diminution des hospitalisations.

Les résultats n'ont **pas montré de différence sur la mortalité toutes causes ou la mortalité cardiovasculaire** (critères d'évaluation secondaires).

Le véricigat n'a pas été comparé aux autres traitements de l'insuffisance cardiaque et notamment ceux récemment approuvés : complexe sacubitril-valsartan ou gliflozines.

Son profil d'innocuité est similaire à celui du riocigat : anémie, hypotensions, vertiges, troubles gastro-intestinaux, oedèmes (voir aussi 1.3.3).<sup>1-6</sup>

#### Posologie

- Dose initiale 2,5 mg 1x/j

- Doubler la dose toutes les 2 semaines jusqu'à 10 mg 1x/j en fonction de la tolérance du patient.

**Coût** : 407,02€ pour 98 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2024

## Nouveautés en oncologie

### busulfan injectable (Busulfan Fresenius Kabi®)

Le **busulfan injectable** (chapitre 13.1.1.1, usage hospitalier, administration intraveineuse) a pour indication le traitement en association **en préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques**. Il existait déjà une forme par voie orale pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, et de certaines autres maladies myéloprolifératives.<sup>1</sup> Pour le profil d'innocuité, voir 13.1.1. Agents alkylants et 13. Médicaments anti-tumoraux.

**Coût** : 206€ pour 1 flacon, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2024

## Nouvelles formes

### racécadotril suspension buvable (Tiorfix®)

Le **racécadotril** (Tiorfix®, chapitre 3.6.4) existe maintenant sous forme de **sirop pour les nourrissons à partir de l'âge de 3 mois et les jeunes enfants**. Il existait déjà une forme « granulés pour suspension » pour ces tranches d'âge.

Le racécadotril a une place très limitée dans le traitement de la diarrhée aiguë, en particulier chez le nourrisson. Le traitement de la diarrhée aiguë consiste en une réhydratation orale. Le racécadotril peut être utilisé en complément des mesures diététiques et de réhydratation orale lorsqu'elles ne suffisent pas.




Il expose à un risque d'angio-oedème.<sup>1</sup>

Posologie : 1,5 mg/kg/prise, maximum 3 fois p.j.

Coût : 16,49€, non remboursé au 1<sup>er</sup> mai 2024

## Nouvelles indications

### abrocitinib (Cibinqo®)

L'**abrocitinib** (Cibinqo®, chapitre 12.3.2.5.1.1, administration orale) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de **la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans** (synthèse du RCP). Il avait déjà cette indication chez l'adulte. D'autres inhibiteurs de JAK avaient déjà cette indication chez les adolescents (upadacitinib) et chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans (baricitinib).

#### Effacité

L'abrocitinib est **plus efficace que le placebo** sur la dermatite atopique modérée à sévère.

Il n'a **pas été comparé chez les adolescents à d'autres traitements systémiques**.



- L'abrocitinib 100 et 200 mg a été évalué versus placebo chez des adolescents avec dermatite atopique modérée à sévère, y compris ayant reçu d'autres traitements topiques ou systémiques. Les critères d'évaluation primaires dans les études sont les patients répondeurs définis comme un score IGA de 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5, avec une réduction d'au moins 2 points, ou une amélioration d'au moins 75% au score EASI.
- Le dossier d'enregistrement mentionne les 3 études (MONO-1, MONO-2 et REGIMEN) utilisées pour obtenir l'enregistrement de cette indication chez les adultes.
- Les résultats de sous-groupe poolés pour les adolescents (MONO-1 et MONO-2) sont concordants avec les résultats pour l'ensemble de la population.
  - Résultats à 12 semaines pour abrocitinib 200, 100 mg et placebo respectivement
    - Répondeurs score IGA : 31, 22 et 8,7%
    - Répondeurs EASI 75 : 56, 44, 8,7%
  - Les patients répondeurs à 12 semaines pour ces 3 études ont été inclus dans une étude d'extension et maintiennent en général leur résultat à 48 semaines (74 et 81% pour abrocitinib 100 et 200mg, étude EXTEND).
- L'abrocitinib a été évalué en association avec un traitement topique dans une RCT (TEEN) réalisée spécifiquement chez 287 adolescents avec une dermatite atopique modérée à sévère (y compris ayant déjà reçu un autre traitement systémique) pendant 12 semaines. Dans cette étude, l'abrocitinib 200 et 100 mg ont été plus efficaces que le placebo pour obtenir des patients répondeurs (critères d'évaluation primaires) :
  - Score IGA de 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5, avec une réduction d'au moins 2 points : respectivement 46, 42 et 24%
  - Amélioration d'au moins 75% au score EASI : 72, 68 et 41,5%<sup>2</sup>

## Innocuité

- Le profil de sécurité chez les adolescents semble similaire à celui des adultes<sup>1-3</sup>
- Des IRM du genou ont été réalisées et n'ont pas trouvé d'impact de l'abrocitinib sur la croissance osseuse.<sup>3</sup> Les données de sécurité montrent cependant **plus de fractures pour les adolescents de moins de 59 kg sous abrocitinib 200 mg**. Bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs, la dose initiale recommandée en dessous de 59 kg est 100 mg.<sup>2</sup>
- Les inhibiteurs de Janus kinases peuvent causer des **effets indésirables graves** et ne peuvent être prescrits dans les maladies inflammatoires que dans des **conditions strictes** (voir Folia de décembre 2022).


## Posologie :

- ≤ 59 kg : 100 mg 1x/j à augmenter en cas de réponse insuffisante
- > 59 kg : 100 ou 200 mg 1x/j

**Coût** : 3848,27€ pour 3 mois de traitement, non remboursé chez les adolescents au 1<sup>er</sup> mai 2024.

## Remboursements

### Aciclovir sirop (Aciclovir GSK® )



L'**aciclovir sous forme de sirop** (Aciclovir GSK® ) est maintenant **remboursé en b sans condition**. Certaines spécialités d'aciclovir 200 et 800 mg avaient déjà obtenu ce changement de catégorie de remboursement ces derniers mois (voir Aciclovir). Selon la BAPCOC, l'aciclovir est indiqué en cas d'**herpès génital**.

### budésonide (Jorveza®)

Le **budésonide forme orodispersible** pour le traitement de l'**oesophagite à éosinophiles** (Jorveza®) est maintenant **remboursée en b<sup>1</sup>** dans cette indication chez les adultes avec des lésions histologiques et

symptomatiques malgré un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (voir conditions complètes et formulaires).

### Sitagliptin Sandoz et Sitagliptin/Metformin Sandoz

Le **remboursement des spécialités Sitagliptin Sandoz  et Sitagliptin/Metformin Sandoz ** n'est plus soumis à l'accord préalable du médecin conseil. Elles sont maintenant **remboursées en a sans conditions**. Les autres spécialités à base de sitagliptine ou d'une autre gliptine nécessitent toujours l'accord du médecin conseil (situation au 1<sup>er</sup> mai 2024). Contrairement à d'autres traitements du diabète de type 2, les gliptines n'ont pas d'efficacité démontrée sur les complications du diabète. Elles peuvent être une option pour les personnes chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (voir aussi Gliptines).

### Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

### cétirizine orale liquide (Cétirizine® Sandoz sirop sol.)

La cétirizine liquide par voie orale n'est plus disponible. Pour les (jeunes) enfants qui ne savent pas encore avaler des comprimés, si un antihistaminique H1 est indiqué (entre autres pour la rhinoconjonctivite allergique, les urticaires, voir Antihistaminiques H1-Positionnement) la desloratadine, la lévocétirizine et la rupatadine sous forme liquide sont disponibles.


### phytoménadione en gouttes (Vitamon K®)


La phytoménadione en gouttes buvables n'est plus disponible. Pour la supplémentation en vitamine K chez les nourrissons allaités (voir Vitamine K-Positionnement), elle existe encore sous forme injectable/buvable (Konakion® Paediatric 2 mg/0,2 ml, administration hebdomadaire).

### triamcinolone nasale (Allegra Nasal®)

La triamcinolone par voie nasale n'est plus disponible. Si un corticostéroïde par voie nasale est indiqué (rhinite allergique, sinusite, rhinosinusite chronique, voir Médicaments à usage nasal contre la rhinite allergique-Positionnement), d'autres corticostéroïdes par voie nasale sont disponibles.

### Interruptions de commercialisation (indisponibilités de longue durée)

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire: 

Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle: 

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

### clindamycine cutanée (Zindaclin®)

La clindamycine à usage cutané n'est plus disponible. Selon la BAPCOC, elle est le premier choix de traitement si un antibiotique est indiqué dans l'acné papulo-pustuleuse. L'érythromycine à 2% en préparation magistrale est une alternative.

## tocophérol (Optovit E®)

Le tocophérol (vitamine E) en monopréparation à usage oral enregistré comme médicament n'est plus disponible. Il existe encore sous forme de complément alimentaire. Une supplémentation est très rarement nécessaire, mais peut être indiquée en cas de cholestase, malabsorption des graisses ou mucoviscidose. La vitamine E comme antioxydant n'a pas d'efficacité démontrée (voir aussi Folia de février 2023).

## tosylchloramide (Clonazone®)

Le tosylchloramide n'est plus disponible. D'autres antiseptiques sont disponibles.

## Sources

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

## Sources spécifiques

### difélikéfaline

1. Kapruvia®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kapruvia>
3. Rev Prescrire 2023 ;**43** (474) : 247-248
4. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 7;64(1643):18-9

### éravacycline

1. Xerava®-Résumé des caractéristiques du Produit
2. Med Lett Drugs Ther. 2019 Apr 22;61(1570):61-3

### glycopyrronium crème

1. Axhidroks®- Résumé des Caractéristiques du Produit

### rérimazolam

1. Byfavo®-Résumé des caractéristiques du Produit
2. Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):26-8

### thiopental

1. Thiopental Sodium Panpharma®- Résumé des Caractéristiques du Produit

### vériciguat

1. N Engl J Med 2020;382:1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
2. Ann Intern Med. 2020 Sep 15;173(6):JC30. doi: 10.7326/ACPJ202009150-030.
3. Rev Prescrire 2022 ; 42 (470) : 888-890
4. Aust Prescr 2023;46:98-9 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.031>
5. Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 8;63(1619):36-7
6. Verquvo®-Résumé des Caractéristiques du Produit

### racécadotril

1 Tiorfix®- Résumé des Caractéristiques du Produit

## abrocitinib

1 Cibinco®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 EPAR variation Cibinco EMA/104236/2024

3 EPAR Variation Cibinco EMA/233/2024

## busulfan injectable

1 Busulfan Fresenius Kabi®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Acide valproïque chez l'homme : prévenir des risques en cas de désir d'enfants

Chez **la femme enceinte**, l'utilisation du valproate est contre-indiquée en raison d'un risque augmenté de malformations congénitales (e.a. anomalies du tube neural) et de troubles neurodéveloppementaux. Chez **la fille et la femme en âge de procréer**, l'acide valproïque ne peut être utilisé que moyennant le respect de précautions strictes reprises dans un programme de prévention de la grossesse [cf. Folia de juin 2018 et le symbole ▼ en regard des spécialités]. Faisant suite aux mesures de réduction des risques prises par l'EMA en 2018 quant à l'utilisation du valproate chez la femme, les fabricants de médicaments à base de valproate ont été invités à évaluer les risques liés à l'exposition au valproate chez des **hommes avec un désir d'enfants**. Les résultats de cette étude suggèrent un potentiel risque accru de **troubles neurodéveloppementaux** chez les enfants de pères traités par valproate 3 mois avant la conception<sup>1</sup>. La population étudiée était restreinte et l'étude présentait diverses limitations empêchant de confirmer une relation causale entre l'utilisation de valproate chez les hommes fertiles et les troubles neurodéveloppementaux chez leurs enfants.

Suite aux données de cette étude, le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a évalué les risques liés à l'exposition des hommes fertiles au valproate et a formulé des mesures de réduction du risque.

### L'étude en bref

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective menée sur la base de 3 registres scandinaves. Cette étude n'a pas encore été publiée.

L'objectif de l'étude était d'évaluer les troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate aux alentours de la conception, par rapport à ceux nés d'hommes traités par lamotrigine ou lévétiracétam (tous en monothérapie).

Le rapport de risque (*hazard ratio*) pour les troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate, par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam, était de 1,5 (IC à 95 % : 1,09-2,07).

Le risque de troubles neurodéveloppementaux variait de 4,0 % à 5,6 % dans le groupe valproate, et de 2,3 % à 3,2 % dans le groupe lamotrigine/lévétiracétam.

### Principales conclusions du PRAC

Le PRAC<sup>1</sup> conclut qu'il existe possiblement un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (5 % vs 3 %) chez les enfants (âgés de 0 à 11 ans) nés d'hommes traités par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, par rapport à ceux nés d'hommes traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie. Il souligne cependant aussi les limites de l'étude, comme les différences d'indications pour l'utilisation de valproate et la taille restreinte de la population étudiée.

### Mesures de réduction du risque chez l'homme fertile

Pour éviter l'exposition au valproate chez l'homme fertile, les mesures suivantes s'appliquent désormais pour réduire les risques<sup>1</sup>:

- L'avis d'un spécialiste est indiqué au moment d'instaurer un traitement par valproate.
- Les patients doivent être informés du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux et de la nécessité d'une contraception efficace, y compris pour leur partenaire féminine, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- Le traitement doit être évalué régulièrement pour déterminer si le valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient.
- Les hommes qui souhaitent concevoir doivent consulter un spécialiste. Il convient de réévaluer le traitement par valproate et de discuter des alternatives thérapeutiques.
- Les patients doivent être informés qu'ils ne peuvent pas faire de don de sperme pendant le traitement



et pendant au moins 3 mois après l'interruption du traitement.

- Du matériel éducationnel relatif au risque tératogène sera remis aux patients de sexe masculin [pas encore disponible à la date du 05/03/2024].

## Quelques commentaires

- Selon les RCP, le valproate est indiqué dans le traitement de certaines formes d'épilepsie, ainsi que dans le traitement d'épisodes maniaques lors de trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou n'est pas toléré. Le valproate est aussi utilisé *off-label* (hors indication) pour le traitement prophylactique de la migraine.
- Le CRAT déclare que, à la lumière des données actuellement disponibles et dans l'attente de compléments d'information sur cette étude, il n'est pas justifié de changer, ni d'arrêter, un traitement par valproate chez un homme qui souhaite concevoir<sup>2</sup>.
- Le Lareb émet une note critique sur l'interprétation de l'étude observationnelle rétrospective sur laquelle repose la recommandation du PRAC. Il régnait notamment dans cette étude un certain flou sur le type d'épilepsie dont les hommes étaient atteints (impliquant un risque de confusion liée à l'indication) et, de manière générale, la taille de l'étude n'était pas suffisante pour établir les troubles du développement pour lesquels le risque était plus élevé. Le Lareb insiste également sur le fait que le risque potentiel lié à l'utilisation paternelle de valproate dans cette étude (5 %) est nettement inférieur au risque établi de troubles du développement (entre 30 et 40 %) chez les enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse<sup>3</sup>.
- Selon une autre étude (Tomson et al.<sup>4</sup>), l'incidence d'autisme et de déficience intellectuelle était légèrement plus élevée chez les enfants de pères traités par valproate que chez les enfants nés de pères n'utilisant aucun antiépileptique. L'augmentation du risque observée dans cette étude n'était pas statistiquement significative.
- La Revue Prescrire écrit que ces résultats justifient de reconsidérer l'utilisation de l'acide valproïque chez les hommes qui souhaitent concevoir, surtout lorsque d'autres options peuvent être envisagées, comme la lamotrigine, le lévétiracétam, le propranolol, l'amitriptyline et le lithium, pour le traitement de l'épilepsie, de la migraine et de troubles bipolaires, respectivement<sup>5</sup>.

## Noms des spécialités concernées:

- Valproate : Depakine®, Valproate (cf. Répertoire)

## Sources

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures> . Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via <https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain> > zoekterm: valproate > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"

<sup>2</sup> CRAT. <https://www.lecrat.fr/1778/> geraadpleegd op 03/05/2023

<sup>3</sup> Lareb. Valproïnezuur gebruik door de man met kindervens. Consulté le 3 mai 2024 Website van Lareb

<sup>4</sup> Tomson T, Muraca G, Razaz N. Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):907-13. PMID:32651245

<sup>5</sup> Exposition paternelle à l'acide valproïque avant la conception: troubles du développement neuropsychique chez les enfants? *Rev Prescrire* 2024; 44 (485): 190-192

## **Colophon**

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

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

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

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

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.