

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2025

### LU POUR VOUS

#### Tirzépatide versus sémaglutide dans l'obésité

Tirzépatide ou sémaglutide ? Voici les résultats de la première étude randomisée les comparant directement, chez des patients souffrant d'obésité. Des données utiles, mais encore insuffisantes pour trancher en pratique.

### 80+

#### Cascades médicamenteuses : les reconnaître et les prévenir

Une cascade médicamenteuse se produit lorsqu'un médicament provoque un effet indésirable qui entraîne la prescription d'un nouveau médicament. Ce phénomène contribue à la polymédication et à l'augmentation des dépenses de soins. Quelles sont les cascades médicamenteuses fréquentes et comment les reconnaître et les prévenir ?

### AUDITORIUM

Nouvel e-learning : Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) dans le diabète de type 2 - ce que tout médecin traitant et pharmacien doit savoir

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Nouvelles formes

- risdiplam comprimés (Evrysdi® )
- ruxolitinib solution buvable (Jakavi® )

#### Nouveaux dosages

- mélatonine 2 mg (Melatonin Orifarm®)

#### Remboursements

- fexofénadine (Allegra Tab®)

#### Prescriptions

- fenticonazole par voie vaginale (Gynoxin® )

#### Arrêts de commercialisation

- Actrapid® Penfill®
- Insulatard® Penfill®
- alvéline (Spasmine®)
- ciprofibrate (Hyperlipen®)
- lisinopril 10 mg + hydrochlorothiazide 12,5mg (Co-Lisinopril Sandoz® 10/12,5)
- sildénafil suspension orale (Revatio®)

### PHARMACOVIGILANCE

#### Chlorhexidine : risque de réactions allergiques potentiellement graves

La chlorhexidine est présente dans de nombreux médicaments comme antiseptique, mais aussi dans quelques-uns comme

excipient (conservateur antimicrobien). Une allergie à la chlorhexidine peut avoir des conséquences graves. Dans quels médicaments en trouve-t-on ?

## Tirzépate versus sémaglutide dans l'obésité

Depuis la parution de nos Folia consacrés au tirzépate (Folia de septembre 2023 et de novembre 2024), l'étude SURMOUNT-5 a été publiée. Il s'agit de la première RCT comparant directement le tirzépate et le sémaglutide injectable, chez des patients non diabétiques et souffrant d'obésité. Voici un court compte rendu de cette étude et quelques commentaires.

### Messages clés

- L'étude SURMOUNT-5 est la première RCT comparant directement le tirzépate et le sémaglutide entre eux, dans l'obésité, à la dose maximale tolérée. Les patients inclus **ne sont pas diabétiques** et présentent un BMI  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> (ou  $\geq 27$  Kg/m<sup>2</sup> avec au moins une pathologie associée à l'obésité).
- L'efficacité du tirzépate sur le poids a été supérieure à celle du sémaglutide injectable (perte de 8 kilos supplémentaires après 72 semaines de traitement ;  $p < 0,001$ ), mais le caractère « open label » de cette étude pourrait introduire un biais de performance.
- La tolérance digestive a été moins bonne avec le sémaglutide (responsable de quasi 2 fois plus d'arrêts de traitement). Par contre, il y a eu plus de réactions au point d'injection avec le tirzépate (8,6 % versus 0,3 %).
- **Conclusion du CBIP : Dans l'obésité et en dehors du diabète**, le tirzépate entraîne une perte de poids plus importante que le sémaglutide. Il reste à démontrer si cette différence se traduit par une réduction des complications cliniques à long terme de l'obésité. [Adaptation 11/12/2025 :] **Chez les patients atteints de diabète**, la supériorité clinique du tirzépate sur le sémaglutide concernant la prévention des complications du diabète reste également à démontrer.

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

Dans l'article Folia de novembre 2024, nous indiquions que des données indirectes laissaient penser que le tirzépate, un double analogue GIP/GLP-1, pourrait entraîner une perte de poids plus importante que des analogues du GLP-1 comme le sémaglutide.

Les données indirectes sont issues (voir Folia de novembre 2024) :

- d'une méta-analyse en réseau chez des patients atteints de diabète de type 2 et comparant les analogues du GLP1 entre eux.
- d'une étude de cohorte rétrospective comparant des nouveaux utilisateurs de tirzépate versus sémaglutide chez des patients avec obésité, et diabète de type 2 pour la moitié d'entre eux.

Nous y signalions également une RCT en cours évaluant son effet pondéral chez des patients non diabétiques et souffrant d'obésité, constituant la première comparaison directe avec le sémaglutide, dans l'obésité (étude SURMOUNT-5).<sup>1-3</sup> Cette étude est désormais publiée ; en voici les principaux éléments.

### Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une RCT « **open-label** » sponsorisée par la firme qui commercialise le tirzépate.
- Les patients inclus (environ 750) étaient exclusivement **non diabétiques**. Ils ont reçu soit du tirzépate soit du sémaglutide injectable, à la dose maximale tolérée, en plus d'une intervention sur le mode de vie. Ils ont été traités pendant 72 semaines.

### Résultats en bref

- **L'efficacité sur le poids** (critère primaire de cette étude) **est supérieure** chez les patients qui ont reçu le tirzépate. En effet, les patients sous tirzépate ont perdu environ 20% de leur poids (soit 23 kilos environ), contre environ 14% sous sémaglutide (soit 15 kilos). La différence se traduit par une perte de 8 kilos supplémentaires avec le tirzépate par rapport au sémaglutide, après 72 semaines de traitement ( $p < 0,001$ ).
- La même proportion de patients (environ 9 patients sur 10) a atteint la dose maximale tolérée de 15 mg s.c./semaine pour le tirzépate et de 2,4 mg s.c./semaine pour le sémaglutide.
- La tolérance digestive a été moins bonne avec le sémaglutide (quasi 2 fois plus d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables gastro-intestinaux).
- Il y a eu plus de réactions au point d'injection avec le tirzépate (8,6 % versus 0,3 %).

### Limites de l'étude

- La limite principale est que l'étude a été menée de manière non aveugle.
- Il s'agit d'une étude qui est sponsorisée par la firme qui commercialise le tirzépate.
- Les caractéristiques de la prise en charge hygiéno-diététique concomitante sont peu détaillées.

## Commentaire du CBIP

- Cette étude SURMOUNT-5 montre une efficacité supérieure sur le poids avec le tirzépate en comparaison au sémaglutide, dans une population souffrant d'obésité et exclusivement non diabétique. Néanmoins, il nous semble utile de formuler quelques commentaires.
  - Le caractère « open-label » de cette étude constitue une limite importante, car il peut avoir influencé l'ampleur de la différence observée. La connaissance du traitement reçu – dans un contexte où des données antérieures laissaient déjà supposer une supériorité du tirzépate – peut induire un **biais de performance** : des patients convaincus de recevoir la molécule la plus efficace peuvent être davantage engagés dans d'autres changements de mode de vie, tandis que les cliniciens, conscients du traitement administré, peuvent ajuster certains comportements ou décisions cliniques susceptibles d'influencer les résultats.
  - La perte de poids conférée dans cette étude tant par le tirzépate que le sémaglutide est cliniquement pertinente. Nous ne savons pas encore si l'écart de perte de poids entre ces 2 molécules se traduirait par une différence d'efficacité dans la prévention des complications cliniques à plus long terme liées à l'obésité.
- Plus de données sont nécessaires, en particulier sur des critères d'évaluation forts (autrement dit, sur les complications à long terme), pour préciser la place des doubles analogues GIP/GLP-1 en comparaison aux analogues du GLP-1, **tant dans le diabète de type 2 que dans l'obésité**.
- Pour mémoire, plusieurs analogues du GLP-1 ont déjà montré un impact clinique positif, au-delà de la perte de poids.
  - **Dans le diabète**, des bénéfices cardiovasculaires ont été mis en évidence dans les études LEADER (liraglutide) et SUSTAIN 6 (sémaglutide injectable) (voir Folia de février 2017 et Folia de mai 2019 pour quelques commentaires concernant ces études).
  - **Dans l'obésité en dehors du diabète**, l'étude SELECT a montré des bénéfices cardiovasculaires du sémaglutide injectable (voir Folia de janvier 2024 pour quelques commentaires concernant cette étude).
  - Nous reviendrons prochainement dans nos Folia sur les résultats de 2 études. D'une part, l'étude FLOW qui montre un effet positif du sémaglutide injectable sur la progression de la maladie rénale **chez des patients diabétiques avec atteinte rénale chronique**. D'autre part, l'étude SOUL qui montre un bénéfice du sémaglutide oral sur les complications cardiovasculaires **chez des patients diabétiques à haut risque de complications cardiovasculaire et/ou rénale**.
- Concernant le tirzépate, deux études randomisées et à large échelle sont actuellement en cours, **tant dans le diabète que dans l'obésité**.
- **Conclusion du CBIP : Dans l'obésité et en dehors du diabète**, le tirzépate entraîne une perte de poids plus importante que le sémaglutide. Il reste à démontrer si cette différence se traduit par une réduction des complications cliniques à long terme de l'obésité. **Chez les patients atteints de diabète**, [adaptation/ 11/12/2025 :] on constate dans une étude<sup>4</sup> un bénéfice légèrement supérieur du tirzépate sur la glycémie, en comparaison au sémaglutide (différence en HbA1c de l'ordre de 0,1 à 0,4%, selon la dose de tirzépate administrée, voir Folia de septembre 2023). Dans cette même étude, un léger bénéfice supérieur du tirzépate sur le poids est également constaté (critère d'évaluation secondaire). La supériorité clinique du tirzépate sur le sémaglutide concernant la prévention des complications du diabète reste également à démontrer.

## Noms des spécialités concernées:

- Sémaglutide injectable dans l'obésité: Wegovy® (voir Répertoire)
- Tirzépate: Mounjaro® (voir Répertoire)

## Sources

<sup>1</sup> Aronne LJ, Horn DB, le Roux CX et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. NEJM 2025;393:26-36 (DOI: 10.1056/NEJMoa2416394)

<sup>2</sup> NEJM Journal Watch 15/05/2025: Tirzepatide vs. Semaglutide for Patients with Obesity: A Head-to-Head Trial.

<sup>3</sup> ACP Journal Club (Ann Intern Med 2025;178:JC122; doi:10.7326/ANNALS-25-04321-JC): In adults with obesity but without type 2 diabetes, tirzepatide increased weight loss at 72 wk compared with semaglutide

<sup>4</sup> Frías JP, et al ; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515 (DOI: 10.1056/NEJMoa2107519)

## Cascades médicamenteuses : les reconnaître et les prévenir

Une cascade médicamenteuse se produit lorsqu'un médicament provoque un effet indésirable qui entraîne la prescription d'un nouveau médicament. Ce phénomène contribue à la polymédication et à l'augmentation des dépenses de soins. Quelles sont les cascades médicamenteuses fréquentes et comment les reconnaître et les prévenir ?

### Messages clés

- Un effet indésirable provoqué par un médicament n'est pas toujours reconnu et peut être interprété comme une nouvelle pathologie. Une **cascade médicamenteuse** se produit lorsque l'effet indésirable d'un médicament (« médicament index ») entraîne la prescription d'un médicament supplémentaire (« médicament marqueur »). Les cascades associées à une prescription potentiellement inappropriée sont dénommées « **cascades médicamenteuses problématiques** ».
- Trois publications ont défini des cascades médicamenteuses problématiques, que nous reprenons aux Tableaux 1, Tableau 2 et Tableau 3. Les cascades mentionnées dans deux ou trois des trois tableaux sont les suivantes :
  - antagoniste du calcium > œdème périphérique > diurétique
  - benzodiazépine > troubles de la mémoire et de la concentration > médicament anti-Alzheimer
  - antipsychotique > symptômes extrapyramidaux > médicament anti-Alzheimer
  - AINS > élévation de la tension artérielle > antihypertenseur
- Pour éviter les cascades médicamenteuses, il est important d'envisager que tout nouveau symptôme puisse être causé par un médicament, en particulier peu de temps après une instauration ou une modification de dose (voir aussi Tableau 4).
- **Commentaire du CBIP** : La polymédication est un problème croissant chez les personnes âgées et vulnérables et les cascades médicamenteuses y contribuent en (petite) partie. La reconnaissance de cascades médicamenteuses problématiques et les lignes directrices visant leur prévention et leur résolution contribuent à sécuriser l'usage des médicaments. Une revue régulière de la médication peut aider à identifier les cascades médicamenteuses chez un patient.

Nous aborderons successivement les points suivants :

- Introduction
- 9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés
- 19 cascades médicamenteuses avec 'preuves robustes'
- Cascades médicamenteuses dose-dépendantes
- Une situation-type, la cascade médicamenteuse antagoniste du calcium – diurétique
- Prévenir et résoudre les cascades médicamenteuses
- Commentaires du CBIP

### Introduction

Une **cascade médicamenteuse** se produit lorsqu'un médicament (**médicament index**) provoque un effet indésirable qui entraîne la prescription d'un nouveau médicament (**médicament marqueur**). La cause est souvent une interprétation erronée de l'effet indésirable comme étant une nouvelle condition médicale.

Il arrive parfois qu'un nouveau médicament soit délibérément instauré pour prévenir ou traiter les effets indésirables d'un médicament : par exemple, instauration d'un laxatif en cas d'utilisation chronique d'un opioïde, ou d'un IPP chez les patients à risque pendant un traitement par AINS.

Toutefois, il n'est parfois pas souhaitable de combiner le médicament index et le médicament marqueur et il peut y avoir des conséquences négatives : ce sont les **cascades médicamenteuses problématiques**, qui sont au cœur de cet article de Folia. Un exemple :

IECA (médicament index) > toux (effet indésirable) > codéine (médicament marqueur).

Cette cascade est jugée problématique, car il existe des alternatives à l'IECA et que la codéine peut elle-même provoquer des effets indésirables alors qu'elle n'est pas efficace sur une toux causée par un IECA.

Les cascades médicamenteuses problématiques participent à la polymédication, tout en ajoutant possiblement de nouveaux effets indésirables provoqués par le médicament marqueur. Elles peuvent aussi donner lieu à une qualité de vie réduite, à un nombre supplémentaire de renvois vers d'autres professionnels de la santé et à une augmentation des frais de santé, entre autres.

Les recommandations en matière de reconnaissance et de prévention des cascades médicamenteuses problématiques fréquentes peuvent être précieuses pour les professionnels de la santé.

## 9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés

Un groupe d'experts internationaux a sélectionné - dans la publication de McCarthy et al (2022)<sup>1</sup> - 9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés qui sont associées à une prescription potentiellement inappropriée (provenant de 139 cascades décrites dans l'article). Le groupe d'experts se composait de gériatres, de généralistes, de pharmaciens et d'infirmiers venus du Canada, des États-Unis, d'Israël, de Belgique, d'Irlande et d'Italie. Le **Tableau 1** énumère les 9 cascades médicamenteuses sélectionnées.

**Tableau 1. Neuf cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés, sélectionnées par un groupe d'experts [McCarthy et al].**

Médicament index	Effet indésirable	Médicament marqueur
<b>Système cardio-vasculaire</b>		
Antagoniste du calcium	Œdème périphérique	Diurétique
Diurétique (de l'anse)	Incontinence urinaire	Médicament de l'instabilité vésicale
<b>Système urogénital</b>		
Anticholinergique contre l'instabilité vésicale	Troubles cognitifs	Inhibiteur de la cholinestérase ou mémantine
Alpha-1-bloquant	Hypotension orthostatique, vertiges	Médicament contre les vertiges (p. ex. bétahistine, antihistaminique)
<b>Système ostéo-articulaire</b>		
AINS	Élévation de la tension artérielle	Antihypertenseur
<b>Système nerveux</b>		
Benzodiazépine	Troubles de la mémoire et de la concentration	Inhibiteur de la cholinestérase ou mémantine
Benzodiazépine	Agitation paradoxale ou agitation après l'arrêt du traitement	Antipsychotique
Antipsychotique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
ISRS / IRSN	Insomnie	Somnifère (p. ex. benzodiazépine, mélatonine)

## 19 cascades médicamenteuses avec 'preuves robustes'

Les auteurs d'une **synthèse méthodique (Shahid et al., 2024)<sup>2</sup>** ont identifié des cascades médicamenteuses en pratique ambulatoire étayées par des '**preuves robustes**' dans la littérature internationale (voir « + Plus d'infos »). Les auteurs ont retenu 19 cascades médicamenteuses sur les 94 analysées. Le **Tableau 2** énumère ces 19 cascades.

Les « preuves robustes » sont définies comme suit : (1) un minimum de deux études observationnelles de bonne qualité ont établi une association significative entre le médicament index et le médicament marqueur et aucune étude n'a identifié d'effet opposé, (2) l'effet indésirable est mentionné dans la notice américaine, et (3) il existe un mécanisme prouvé expliquant que l'effet indésirable est provoqué par le médicament index.

Les cascades reprises au **Tableau 2** ne sont pas toujours des cascades médicamenteuses problématiques. Il s'agit par exemple de la cascade 'acide acétylsalicylique faiblement dosé > dyspepsie > IPP'. [**Note du CBIP** : Lors de l'utilisation d'acide acétylsalicylique, une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes qui sont âgées de plus de 80 ans ou qui présentent une comorbidité majeure, avec des antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme ne contrebalancent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés (cf. Répertoire 2.1.1.1.).]

Trois cascades médicamenteuses se retrouvent également parmi les '9 cascades médicamenteuses cliniquement significatives chez les patients âgés' du Tableau 1 (antagonistes du calcium et œdème, antipsychotiques et symptômes extrapyramidaux ainsi que benzodiazépines et troubles de la mémoire et de la concentration).

**Tableau 2. Cascades médicamenteuses étayées par des 'preuves robustes' dans la littérature internationale [Sahid et al.]**

Médicament index	Effet indésirable	Médicament marqueur
<b>Système cardio-vasculaire</b>		
Antagoniste du calcium	Œdème périphérique	Diurétique
IECA	Toux	Antitussif
IECA	Infection des voies urinaires <sup>1</sup>	Nitrofurantoïne

Amiodarone	Hypothyroïdie	Lévothyroxine
Statine	Troubles du sommeil <sup>2</sup>	Somnifère
Statine	Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU) <sup>3</sup>	Spasmolytiques urologiques
Statine	Myalgies	Quinine <sup>4</sup> , AINS
Acide acétylsalicylique faiblement dosé	Dyspepsie	IPP, antihistaminique H2
<b>Système gastro-intestinal</b>		
Gastroprokinétique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
<b>Système respiratoire</b>		
Corticostéroïde inhalé	Candidose orale	Antimycosique
<b>Système hormonal</b>		
Glitazone (syn. thiazolidinedione)	Œdème périphérique	Diurétique
Gliflozine (syn. inhibiteur du SGLT2)	Candidose génitale	Antimycosique
<b>Système nerveux</b>		
Benzodiazépine	Troubles de la mémoire et de la concentration	Médicament anti-Alzheimer
Antipsychotique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Antidépresseur	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Lithium	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Certains antiépileptiques (phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine)	Hypothyroïdie <sup>5</sup>	Lévothyroxine
Flunarizine <sup>6</sup>	Dépression	Antidépresseur
Inhibiteur de la cholinestérase	Incontinence urinaire	Médicament de l'instabilité vésicale (anticholinergique)

<sup>1</sup>: Le Kompas et Martindale **citent pas** l'infection des voies urinaires parmi les effets indésirables des IECAShahid et al. mentionnent le possible mécanisme suivant : « ACEi may reduce GFR and urine output and consequently compromise bacterial clearance from the renal system » Mais il n'existe donc pas de preuves directes.

<sup>2</sup>: Martindale cite l'insomnie parmi les effets indésirables rares des statines. Martindale indique aussi que des modifications de la structure du sommeil ont été déclarées avec certaines statines, mais que les preuves sont contradictoires.

<sup>3</sup>: Le Kompas et Martindale **citent pas** les SBAU tels que pollakiurie ou la nycturie parmi les effets indésirables des statines. Shahid et al. mentionnent qu'une fréquence accrue des mictions pourrait se produire en raison d'une baisse du taux de cholestérol. Mais il n'existe donc pas de preuves directes.

<sup>4</sup>: La quinine n'est pas disponible en Belgique, mais elle fait parfois l'objet d'une préparation magistrale. La quinine est toujours à déconseiller en cas de crampes musculaires : le faible bénéfice ne contrebalance pas le risque d'effets indésirables graves, parfois fatals, même à dose thérapeutique (cf. Folia d'avril 2018).

<sup>5</sup>: L'hypothyroïdie est citée dans certains RCP, mais pas dans tous, pas plus que dans toutes nos sources parmi les effets indésirables des antiépileptiques mentionnés. Dans le Répertoire, nous indiquons dans les interactions de la lévothyroxine (cf. 5.3.1.) que *certaines antiépileptiques peuvent diminuer la concentration de thyroxine libre par induction enzymatique et qu'il peut donc être nécessaire de surveiller la TSH chez les patients sous lévothyroxine et, le cas échéant, d'augmenter la dose de lévothyroxine*<sup>6</sup>: La flunarizine n'est pas disponible en Belgique.

## Cascades médicamenteuses dose-dépendantes

La **synthèse méthodique d'Adrien et al. (2023)**<sup>3</sup> a analysé 115 cascades médicamenteuses différentes afin d'examiner si elles étaient **dose-dépendantes** et si la publication d'origine formulait des **recommandations** pour la résolution de la cascade (arrêt ou diminution de dose du médicament index, ou encore relais vers un autre médicament).

La synthèse méthodique a sélectionné 95 publications comptabilisant 115 cascades médicamenteuses. Une publication était sélectionnée si elle contenait une analyse statistique identifiant ou confirmant la cascade médicamenteuse et si les effets indésirables du médicament index étaient confirmés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les combinaisons intentionnelles (p. ex. un laxatif en cas de traitement par un opioïde), les cascades insuffisamment étayées, les rapports de cas et les synthèses ont été exclus.

Les auteurs ont trouvé soit des informations relatives à la dose-dépendance, soit des recommandations pour résoudre la cascade pour **52 cascades médicamenteuses**. La **dose-dépendance** a été examinée et confirmée par les auteurs pour **12 cascades** : cf. **Tableau 3**. Cela signifie donc qu'une réduction de la dose du médicament index pourrait contribuer à prévenir ou à inverser la cascade. Les études différaient toutefois en termes de méthode et de définition d'une « dose élevée ». De ce fait, il est difficile de formuler des recommandations uniformes.

● Bon nombre de **recommandations** étaient d'ordre général, comme la diminution de la posologie ou l'arrêt du médicament index, sans conseils spécifiques pour la sécurité de ce processus. Pour 22 cascades, il était recommandé de **relayer le médicament index**, mais des **alternatives concrètes** n'étaient proposées que dans 3 des 52 cas. Voilà qui limite l'applicabilité des recommandations dans

la pratique clinique.

- Relais vers l'ondansétron ou le granisétron en cas de symptômes extrapyramidaux provoqués par le métoclopramide.
- Relais vers un sartan en cas de toux provoquée par un IECA.
- Relais vers un collyre de bétaxolol (ou tout autre médicament antiglaucomateux) en cas de limitation du flux respiratoire provoquée par un médicament antiglaucomateux. [Note du CBIP : des bronchospasmes peuvent survenir après l'utilisation de bêta-bloquants oculaires. Ce risque est moindre avec des bêta-bloquants cardiosélectifs, comme le bétaxolol, mais il n'est pas inexistant.]

**Tableau 3. Cascades à dose-dépendance confirmée [Adrien et al.].**

Médicament index	Effet indésirable	Médicament marqueur
<b>Système cardio-vasculaire</b>		
Antagoniste du calcium	Œdème périphérique	Diurétique
Thiazides et apparentés	Goutte	Médicament contre la goutte
Amiodarone	Hyperthyroïdie	Antithyroïdien
Amiodarone	Hypothyroïdie	Hormone thyroïdienne
<b>Système gastro-intestinal</b>		
Métoclopramide	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
<b>Système respiratoire</b>		
Corticostéroïde inhalé	Candidose orale	Antimycosique
<b>Système hormonal</b>		
Corticostéroïde	Hyperglycémie	Antidiabétique
<b>Pathologies ostéo-articulaires</b>		
AINS	Hypertension	Antihypertenseur
<b>Système nerveux</b>		
Antipsychotique	Symptômes extrapyramidaux	Antiparkinsonien
Prégabaline	Œdème périphérique	Diurétique
Gabapentine	Œdème périphérique	Diurétique
<b>Dermatologie</b>		
Acitrétine	Candidose vulvovaginale	Antimycosique

### Une situation-type, la cascade médicamenteuse antagoniste du calcium – diurétique

La cascade médicamenteuse **antagoniste du calcium > œdème périphérique > diurétique** était abordée dans chacune des études traitées.

Une **étude de cohorte canadienne**<sup>4</sup> a examiné la fréquence et les conséquences de cette cascade médicamenteuse dans un groupe de personnes âgées (> 65 ans).

L'étude a inclus quelque 40 000 patients chez qui un antagoniste du calcium était instauré pour hypertension. Pour être inclus, les patients ne devaient pas souffrir d'insuffisance cardiaque, ni utiliser de diurétiques au début de l'étude.

La cascade médicamenteuse était présente chez environ 1 900 des 40 000 patients – **près de 5 %** donc – qui se sont vus prescrire un diurétique dans les 90 jours suivant l'initiation de l'antagoniste du calcium.

**Les effets indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe 'cascade médicamenteuse'.** Les effets indésirables graves étaient définis comme suit : renvoi vers un service d'urgences ou hospitalisation dans les 90 jours suivant la prescription du diurétique. Il y a eu une augmentation de 21 % dans le groupe 'cascade médicamenteuse' (donc, avec le diurétique) par rapport au groupe sans diurétique.

### Prévenir et résoudre les cascades médicamenteuses

Le Farmacotherapeutisch Kompas<sup>5</sup> émet des recommandations, sur la base de la littérature, pour prévenir et résoudre les cascades médicamenteuses : cf. **Tableau 4**.

**Pour prévenir les cascades médicamenteuses, le conseil le plus important à donner aux prescripteurs est d'envisager, à chaque nouveau symptôme, qu'il puisse s'agir d'un effet indésirable.** Il est également important d'informer les patients et/ou leurs proches des effets indésirables éventuels, en s'attachant à trouver l'équilibre entre une information adéquate et une crainte d'effets indésirables.

**Tableau 4. Principales recommandations issues de la littérature pour prévenir ou résoudre les cascades médicamenteuses [Farmacotherapeutisch Kompas]**



<b>Conseil principal</b> : à chaque nouveau symptôme, envisagez qu'il puisse s'agir d'un effet indésirable d'un médicament, en particulier après l'instauration d'un traitement, une modification de dose, une interaction possible ou une altération de l'élimination des médicaments (p. ex. en cas d'insuffisance rénale).
Réduisez le risque d'effets indésirables médicamenteux – surtout chez les personnes âgées – en débutant avec une faible dose et en l'adaptant selon le tableau clinique.
Interrogez explicitement les patients sur la survenue d'effets indésirables après l'instauration d'un traitement.
Informez les patients et leurs proches des effets indésirables potentiels des médicaments ainsi que des conduites à tenir en cas d'apparition d'un de ceux-ci (dans un langage accessible).
En cas de suspicion d'effet indésirable, envisagez une réduction de dose, l'arrêt ou le remplacement du médicament index ; surveillez si les symptômes régressent et si l'état du patient s'améliore.
En cas de suspicion de cascade médicamenteuse, interrompez le médicament marqueur et ajustez le médicament index afin de prendre en charge l'effet indésirable.
Communiquez les raisons de la prescription et les modifications thérapeutiques au sein de la chaîne de soins et conservez-les.
Ajoutez des signaux d'alerte dans les dossiers électroniques pour identifier des associations médicamenteuses pouvant révéler des cascades médicamenteuses problématiques.
Si les bénéfices du médicament index l'emportent sur les risques, il peut être décidé de poursuivre volontairement à la fois le médicament index et le médicament marqueur ; documentez ce choix.

## Commentaires du CBIP

- La polymédication est un problème croissant chez les patients âgés et vulnérables. Les cascades médicamenteuses y contribuent en (petite) partie.
- La connaissance et la reconnaissance des cascades médicamenteuses ainsi que les lignes directrices visant leur prévention et leur résolution contribuent à sécuriser l'usage des médicaments et à améliorer les soins aux patients. Pour prévenir les cascades médicamenteuses, le principal conseil est de **toujours envisager, à chaque nouveau symptôme, qu'il puisse s'agir d'un effet indésirable** d'un médicament, en particulier après l'instauration ou la modification de dose d'un médicament.
- Toute contribution à l'**analyse rationnelle d'une liste de médicaments** est la bienvenue. Le CBIP a publié ces outils concernant la **revue de la médication** :
  - Folia de septembre 2024 sur l'entretien d'accompagnement de Bon Usage des Médicaments « BUM Revue de la médication »
  - E-learning « Revue de la médication, lancez-vous ! ».
  - Répertoire > Intro.6.7. *Deprescribing*.
- Les cascades médicamenteuses étaient au programme de notre **symposium** « Journée de la Pharmacothérapie » de cette année. Pour la présentation et la vidéo, voir notre site web.

## Sources spécifiques

- McCarthy LM, Savage R, Dalton K et al. ThinkCascades: A Tool for Identifying Clinically Important Prescribing Cascades Affecting Older People. *Drugs & Aging* (2022) 39:829–840 (<https://doi.org/10.1007/s40266-022-00964-9>)
- Shahid F, Doherty A, Wallace E et al. Prescribing cascades in ambulatory care: A structured synthesis of evidence. *Pharmacotherapy* 2024;44(1):87-96doi: 10.1002/phar.2880).
- Adrien O, Mohammad AK, Hugtenburg JG, et al. Prescribing Cascades with Recommendations to Prevent or Reverse Them: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2023 Dec;40(12):1085-1100. doi: 10.1007/s40266-023-01072-y. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37863868; PMCID: PMC10682291. Artikel volledig te raadplegen via <https://link.springer.com/article/10.1007/s40266-023-01072-y>
- Rochon PA, Austin PC, Normand SL et al. Association of a calcium channel blocker and diuretic prescribing cascade with adverse events: A population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2024 Feb;72(2):467-478. doi: 10.1111/jgs.18683. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38009803.
- Farmacotherapeutische Kompas. Voorschijfcascades. Via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/voorschijfcascades>

## **Nouvel e-learning : Gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) dans le diabète de type 2 - ce que tout médecin traitant et pharmacien doit savoir**

Vous vous demandez parfois quels patients peuvent réellement bénéficier d'un traitement par gliflozines?

Ces dernières années, les inhibiteurs du SGLT2 ont pris une place plus importante dans différentes recommandations relatives au diabète de type 2. Mais comment intégrer cela dans votre pratique quotidienne?

Différents aspects pratiques sont abordés dans cet [e-learning](#):

- Quels patients peuvent tirer profit des gliflozines et chez qui vaut-il mieux les éviter?
- Comment commencer un traitement par gliflozines en toute sécurité et à quoi faire attention lors du suivi?
- Quels sont les principaux risques et comment éviter les complications?

Vous pourrez mettre ces connaissances en pratique à l'aide de cas concrets et de deux petits jeux interactifs, l'un destiné aux médecins et l'autre aux pharmaciens. Vous pourrez ainsi vous exercer directement à prendre les bonnes décisions dans des situations réalistes.

De plus, vous recevrez un outil pratique et une fiche d'information destinée aux patients, que vous pourrez utiliser immédiatement dans votre pratique.

[Lancez-vous sans plus attendre!](#)

Durée totale : 30 minutes

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.

Une fois inscrit·e, vous avez accès gratuitement à [toutes nos formations en ligne](#).

## Nouveautés médicaments décembre 2025

### Nouvelles formes

- risdiplam comprimés (Evrysdi®) : amyotrophie spinale
- ruxolitinib solution buvable (Jakavi®) : maladie du greffon contre l'hôte chez l'enfant

### Nouveaux dosages

- mélatonine 2 mg (Melatonin Orifarm®) : jet lag et troubles du sommeil liés au TDAH chez l'enfant

### Remboursements

- fexofénadine (Allegra Tab®) : rhinite allergique

### Prescriptions

- fenticonazole par voie vaginale (Gynoxin®)

### Arrêts de commercialisation

- Actrapid® Penfill®
- Insulatard® Penfill®
- alvérine (Spasmine®)
- ciprofibrate (Hyperlipen®)
- lisinopril 10 mg + hydrochlorothiazide 12,5mg (Co-Lisinopril Sandoz® 10/12,5)
- sildénafil suspension orale (Revatio®)

: 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/1,73m<sup>2</sup>).

: contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), 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 28 novembre 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de janvier.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 19 décembre 2025.

### Nouvelles formes

#### risdiplam comprimés (Evrysdi®)

Le risdiplam (Evrysdi®▼), utilisé dans le traitement de certaines amyotrophies spinales, est maintenant commercialisé sous forme de comprimés à 5 mg. Il existait auparavant uniquement sous forme de solution buvable à 0,75 mg/mL. Cette nouvelle forme à ce dosage est plus adaptée pour traiter les enfants à partir de l'âge de 2 ans et pesant au moins 20 kg, mais elle n'est pas remboursée, contrairement à la solution buvable (situation au 1<sup>er</sup> décembre 2025).<sup>1</sup>

Coût : 18 575€ pour 28 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2025.

#### ruxolitinib solution buvable (Jakavi®)

Le ruxolitinib (Jakavi®) est maintenant commercialisé sous forme de suspension buvable à 5 mg/mL, avec pour seule indication la maladie du greffon contre l'hôte (synthèse du RCP). La forme comprimés déjà existante a, en plus de cette indication, les indications maladie de Vaquez et myélofibrose chez l'adulte.<sup>1</sup>

Cette nouvelle forme à ce dosage permet en particulier de traiter les nourrissons et jeunes enfants dans la maladie du greffon contre l'hôte aiguë.

**Coût** : 1662€ pour un flacon de 60 mL, remboursé en au 1<sup>er</sup> décembre 2025 (voir conditions et formulaires).

## Nouveaux dosages

### mélatonine 2 mg (Melatonin Orifarm®)

La mélatonine en comprimés à libération normale est maintenant commercialisée au dosage de 2 mg (Melatonin Orifarm® 2 mg). Cette commercialisation suit celle des dosages de 3, 4 et 5 mg de la même firme (voir notre analyse dans le [Folia d'octobre 2025](#)). Ce petit dosage a les mêmes indications que les autres : le jet lag chez l'adulte et les troubles du sommeil associés au TDAH chez les enfants de 6 à 17 ans (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Ce petit dosage permet l'initiation du traitement à la dose de 1 mg en comprimés (comprimés sécables). Jusqu'à présent il existait uniquement une forme solution à 1 mg/ml pour débiter le traitement (Melatonin Unimedic Pharma).

Pour plus d'infos sur le positionnement et le profil de sécurité, voir aussi [Répertoire 10.1.3. Mélatonine](#).

**Coût** : 35€ pour 100 comprimés, non remboursé au 1er décembre 2025.

## Remboursements

### fexofénadine (Allegra Tab®)

La fexofénadine (Allegra Tab®) n'est plus remboursée depuis le 1er décembre 2025. Il s'agit d'un antihistaminique H1 peu sédatif ayant pour indication le traitement symptomatique de la rhinite allergique à partir de l'âge de 12 ans (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

D'autres antihistaminiques H1 sont encore remboursés en cs (voir [Répertoire-Antihistaminiques peu sédatifs](#)).

Pour la prise en charge de la rhinite allergique, voir [Répertoire-Antihistaminiques H<sub>1</sub>](#).

**Coût** : 14,88€ pour 30 comprimés, non remboursé au 1er décembre 2025

## Prescriptions

### fenticonazole par voie vaginale (Gynoxin® )

Le fenticonazole par voie vaginale (Gynoxin® ) n'est plus soumis à prescription. Il s'agit d'un 1er choix de la BAPCOC pour le traitement local des vulvo-vaginites à Candida aiguës (crème vaginale et ovules) ou récidivantes (ovules), le butoconazole et le miconazole n'étant plus commercialisés. Il fait également partie des sélections du Formulaire de soins aux personnes âgées.

**Coût** : 8,80€ pour un cycle de traitement sans prescription, remboursé en b si prescription médicale (situation au 1<sup>er</sup> décembre 2025).

## 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](#).

### Actrapid® Penfill®

### Insulatard® Penfill®

Les spécialités Actrapid® Penfill® et Insulatard® Penfill® ne sont plus commercialisées. Il s'agit d'insulines à durée d'action rapide et intermédiaire dans des stylos préremplis, largement utilisées dans le diabète. Des alternatives sont possibles mais nécessitent une transition ([voir alternatives et modalités pratiques dans le Folia d'août 2025](#)).

### alvépine (Spasmine®)

L'alvépine (Spasmine®), un spasmolytique utilisé notamment dans le syndrome de l'intestin irritable, n'est plus commercialisée. D'autres spasmolytiques sont disponibles mais, comme pour l'alvépine, les preuves d'efficacité sont limitées (voir [Répertoire-Spasmolytiques](#)).

### ciprofibrate (Hyperlipen®)

Le ciprofibrate (Hyperlipen®) n'est plus commercialisé. Il s'agit d'un hypolipédiant utilisé en prévention cardiovasculaire pour diminuer le taux de triglycérides, sans effet démontré sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. D'autres fibrates sont disponibles mais leur place est limitée. Si une prise en charge médicamenteuse d'une dyslipidémie est indiquée en prévention cardiovasculaire, les statines ont une efficacité démontrée (voir Répertoire-Hypolipémiants).

### **lisinopril 10 mg + hydrochlorothiazide 12,5mg (Co-Lisinopril Sandoz® 10/12,5)**

L'association de lisinopril 10 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg n'est plus commercialisée. Il reste le dosage 20 mg/12,5 mg Ce type d'association fixe ne permet pas d'ajuster individuellement la dose de chacun des principes actifs, mais elle facilite probablement l'observance thérapeutique.

### **sildénafil suspension orale (Revatio®)**

Le sildénafil en suspension orale 10 mg/ml pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (Revatio®) n'est plus commercialisé. Il existe encore sous forme de comprimés pelliculés de 20 mg. Ce dosage ne permet le traitement des enfants qu'à partir de 20 kg.

Pour les enfants de moins de 20 kg, le tadalafil est disponible en suspension buvable 2mg/ml (Adcirca®).

## **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**

### **fexofenadine**

1. Allegra Tab® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 28 novembre 2025

### **mélatonine 2 mg**

1. Melatonin Orifarm® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 28 novembre 2025

### **risdiplam**

1. Evrysdi® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 28 novembre 2025

### **ruxolitinib**

1. Jakavi® - Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 28 novembre 2025

## Chlorhexidine : risque de réactions allergiques potentiellement graves

### Messages clé

- La chlorhexidine est présente dans de nombreux **médicaments** comme **antiseptique**, mais aussi dans quelques-uns comme **excipient** (conservateur antimicrobien).
- Des **réactions allergiques graves** ont été décrites chez l'adulte et l'enfant avec l'antiseptique, mais aussi après utilisation de médicaments qui contenaient de la chlorhexidine comme excipient.
- **En pratique**, lorsqu'un patient présente une allergie connue à la chlorhexidine, il est recommandé d'être **attentif** à la présence de cette substance, comme principe actif ou excipient, dans les médicaments (voir la liste).
- **Attention** : la chlorhexidine est aussi présente dans des produits qui ne sont pas des médicaments, comme certains **dispositifs médicaux ou cosmétiques**.

La **chlorhexidine** est un **antiseptique présent comme principe actif dans de nombreux médicaments** en usage cutané (solution, crème ou savon), en bains de bouche, en solution pour pulvérisation buccale, dans des comprimés à sucer ou des gels urétraux. Elle est aussi présente comme **conservateur antimicrobien (excipient)** dans les spécialités Aacifemine® crème vaginale et Riopan® suspension buvable.

Le risque de réaction allergique à la chlorhexidine est bien connu, y compris en usage local (voir Folia juin 2017).

Ces réactions sont rares mais peuvent être graves et entraîner des difficultés respiratoires, voire un choc anaphylactique<sup>1</sup> Nous décrivons ici **deux cas de réaction allergique grave** suite à l'utilisation d'un médicament contenant de la chlorhexidine, et une analyse des cas d'anaphylaxie chez les enfants retrouvés **dans la base de données de pharmacovigilance française**.

- Le **premier cas** a été publié en 2022 par le centre hollandais de pharmacovigilance (LAREB).<sup>2</sup> Il concerne un patient âgé (âge non précisé) à qui on a instillé un **gel à base de lidocaïne + chlorhexidine** (Instillagel®) afin de faciliter le placement d'une sonde urinaire. Un choc anaphylactique est apparu après environ 10 minutes et le patient a dû être réanimé. Le patient est décédé deux mois plus tard. Il était connu comme étant allergique à la chlorhexidine.
- Le **second cas** a été rapporté à l'agence belge des médicaments (AFMPS). Il s'agit d'une patiente, ayant une allergie connue à la chlorhexidine, qui a développé une réaction allergique ayant nécessité une admission aux urgences suite à la prise d'un **antiacide contenant de la chlorhexidine comme excipient** (Riopan®). Une injection d'un corticoïde a permis une évolution favorable de la réaction.
- Une recherche des cas d'**anaphylaxie** à la chlorhexidine **en application cutanée** chez des enfants, recensés dans la base de données française de pharmacovigilance entre 2010 et 2020, a aussi permis d'identifier 17 cas (âge compris entre 2 et 15 ans) et dans 14 cas, les troubles sont survenus dans l'heure suivant l'application.<sup>3</sup> Sept enfants ont dû être hospitalisés. Dix enfants avaient des **antécédents connus d'allergie à la chlorhexidine**. Dans 2 cas, une réexposition à la chlorhexidine a entraîné une nouvelle réaction allergique avec des **symptômes plus graves**.

### De quelles spécialités parle-t-on ?

- **Chlorhexidine présente en tant que principe actif**:
  - Pour application sur la peau en en monopréparation: Cedium Chlorhexidine®, Chloraprep®, Hibidil®, Hibiscrub® (voir Répertoire) ou en association: Cetavlex®, Hospaq® (voir Répertoire)
  - En comprimés à sucer: Golaseptine-Lidocaïne®, Medica® (voir Répertoire)
  - En sprays et bains de bouche: Corsodyl®, Medica®, Neo-Golaseptine® (voir Répertoire)
  - En préparation avec anesthésique local au niveau de l'urètre: Instillagel® (voir Répertoire)
- **Chlorhexidine présente comme excipient** (NB: la liste des excipients est reprise en section 6.1. du RCP et 6. de la notice) :
  - Aacifemine® crème vaginale (voir Répertoire)
  - Riopan® (voir Répertoire)

### Commentaire du CBIP

- En pratique, lorsqu'un patient présente une allergie connue à la chlorhexidine, il est recommandé d'être **attentif** à la présence de cette substance, comme principe actif ou excipient, dans les médicaments. Il est utile de mentionner l'allergie dans le dossier du patient.
- De plus, les professionnels de la santé mais surtout les patients ou les parents doivent être conscients que **la chlorhexidine est aussi présente dans des produits qui ne sont pas des médicaments, comme certains dispositifs médicaux ou cosmétiques**. La présence de chlorhexidine peut être vérifiée sur l'étiquetage de ces produits.

- L'utilisation d'antiseptiques p ex pour soigner des plaies n'est pas toujours nécessaire, voir Répertoire 15.1.1. pour la place des antiseptiques, et pour l'information concernant leurs contre-indications et effets indésirables. Comme mentionné à la section Positionnement dans le Répertoire en 17.4., il n'y a pas de preuves d'efficacité des antiseptiques utilisés localement au niveau de l'oropharynx.

## Sources spécifiques

1 Lidocaïne + chlorhexidine en gel urétral (Instillagel®), des risques mais pas d'avantage en terme d'efficacité *La Revue Prescrire* 2003;23:337-8

2 IVM. Anafylaxie bij bekende chloorhexidineallergie. *Praktijkprikkel* 2022-08 (in samenwerking met Lareb). Cliquez ici 3 Chlorhexidine cutanée: anaphylaxie chez des enfants. *La Revue Prescrire* 2025;45(502):588

## Colophon

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

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

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

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.