

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUILLET 2021

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

#### Hormonothérapie en prévention primaire du cancer du sein

L'effet protecteur de l'hormonothérapie en prévention primaire du cancer du sein, chez les femmes exposées à un risque accru, doit être mis en balance avec les risques induits par un tel traitement, et avec l'absence de bénéfice démontré concernant la mortalité.

#### Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) : données positives

Des données positives ont été publiées au sujet de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) : elle aurait un effet protecteur contre le cancer du col de l'utérus, et aucun lien de causalité n'a été observé entre la vaccination HPV et l'apparition de syndromes associés à une dysautonomie.

### BON À SAVOIR

COVID-19: autorisation du vaccin Pfizer (Comirnaty®) étendue aux 12 à 15 ans en Europe

COVID-19 : la colchicine n'est pas une option de traitement, comme le confirment les résultats récemment publiés de l'étude ColCORONA

La FDA autorise l'aducanumab contre la maladie d'Alzheimer, une décision controversée

### 80+

#### Infection des voies urinaires chez la personne âgée

Les infections des voies urinaires sont la première raison de prescription d'antibiotiques chez la personne âgée, mais en raison d'une difficulté diagnostique, de nombreuses prescriptions sont inappropriées et source d'effets indésirables, interactions médicamenteuses et développement de résistances aux antimicrobiens.

### AUDITORIUM

Nouvel e-learning: Antibiothérapie des infections des voies respiratoires ? Le guide BAPCOC, une aide précieuse

**INFORMATIONS RÉCENTES:** juin 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications



#### Nouveautés en première ligne

- indacatérol + glycopyrronium + mométasone (Enerzair®)



#### Nouveautés en médecine spécialisée

- érénumab (Aimovig®▼) et galcanézumab (Emgality®▼)
- eskétamine intranasale (Spravato®▼)
- téduglutide (Revestive®▼)



#### Retours sur le marché

- céfadroxil sirop (Duracef®)



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

- canagliflozine + metformine (Vokanamet®)
- flurazépam (Staurodorm®)
- naftidrofuryl (Praxilène®)
- néfopam (Acupan®)
- néostigmine (Prostigmine®)

- sorbitol à usage oral (Sorbitol Delalande®)
- vertéporfine (Visudyne®)

**Autres modifications**

- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

**PHARMACOVIGILANCE**

**Bisphosphonates et risque de fractures du fémur atypiques**

Le Centre de pharmacovigilance rappelle le très rare risque de fractures du fémur atypiques lors d'un traitement avec un bisphosphonate.

## Ce mois-ci dans les Folia

Chez les patientes à haut risque de cancer du sein (par exemple après anamnèse familiale), des traitements antihormonaux en prévention primaire peuvent parfois être envisagés, quoique non repris dans les indications officielles. Nous discutons les critères qui pourraient conduire à un tel traitement préventif chez certaines femmes, le choix du traitement antihormonal (modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, inhibiteurs d'aromatase) et l'évaluation des risques.

Une étude récente suggère que la vaccination anti-HPV (*human papillomavirus*), connue pour protéger des lésions précancéreuses du col utérin, protège contre le cancer du col de l'utérus. Dans une autre étude, le vaccin contre le HPV n'était pas associé à une augmentation des syndromes liés à une dysautonomie (tels le syndrome douloureux régional complexe ou encore la fatigue chronique). Chacune de ces deux études portait sur le vaccin quadrivalent.

Nous rapportons également quelques informations de pharmacovigilance et concernant les vaccins contre la COVID-19. Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19: voir notre page web Actualités COVID-19.

## Hormonothérapie en prévention primaire du cancer du sein

L'hormonothérapie est un traitement standard après une chirurgie du cancer du sein, visant à réduire le nombre de récurrences en cas de tumeur hormonosensible. En prévention primaire également, chez les femmes présentant un risque accru de cancer du sein, l'hormonothérapie réduit pendant 5 ans l'incidence du cancer du sein. Ce risque reste réduit plusieurs années après l'arrêt du traitement. Aucun effet sur la mortalité n'a toutefois été démontré. La prévention primaire du cancer du sein ne figure pas comme indication dans les RCP belges (utilisation *off-label*). Nous nous contentons donc ici de fournir quelques informations générales et de souligner les incertitudes qui existent à ce sujet.

Si l'on décide d'initier une hormonothérapie, le choix du médicament dépendra du statut ménopausique et du profil des effets indésirables. Pour le tamoxifène, il existe surtout un risque accru de cancer de l'endomètre et de thromboembolie veineuse pendant le traitement. Le raloxifène est plus sûr que le tamoxifène mais également moins efficace. Pour les inhibiteurs de l'aromatase, il existe principalement un risque accru de douleurs musculo-squelettiques et d'ostéoporose. Le rapport bénéfice/risque doit être discuté chez toute femme présentant un risque accru de cancer du sein.

La chirurgie prophylactique a une place dans la prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à **risque élevé** de cancer du sein (pour la définition donnée dans le guideline du NICE, voir plus loin), en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1/2 dont le risque est fortement accru. Une surveillance préventive étroite et une hormonothérapie constituent des alternatives pour les femmes qui ne choisissent pas la chirurgie ou ne sont pas éligibles pour la chirurgie.

Dans d'autres pays, des guidelines recommandent le recours aux médicaments antihormonaux pour la prévention primaire du cancer du sein chez les femmes présentant un **risque accru** de cancer du sein, mais en Belgique, il s'agit d'une utilisation *off-label*<sup>1,2</sup>. Les hormonothérapies suivantes ont été étudiées dans ce cadre : les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) tamoxifène et raloxifène, et les inhibiteurs de l'aromatase anastrozole et exémestane. Dans le présent article, nous examinons leur rapport bénéfice/risque.

### Critères d'éligibilité

Les études sur la prévention primaire du cancer du sein ayant utilisé des critères d'inclusion différents, il est difficile de définir une population cible du traitement. Dans ces études, qui ont débuté il y a une vingtaine d'années, le dépistage des mutations génétiques associées à un risque fortement accru de cancer du sein (p.ex. BRCA 1/2) était encore peu pratiqué. L'âge optimal pour l'identification des femmes à risque dans la pratique clinique n'est pas clairement déterminé, ni à quelle fréquence le risque devrait idéalement être évalué<sup>3</sup>. Le niveau de risque à partir duquel une femme est éligible à l'hormonothérapie doit être évalué sur une base individuelle, en prenant en compte à la fois les aspects médicaux et personnels.

Un guideline du NICE sur la prise en charge du cancer du sein familial recommande une hormonothérapie chez les femmes qui ne sont pas éligibles ou refusent une chirurgie prophylactique<sup>1</sup>. Cette recommandation s'applique aux femmes à risque élevé de cancer du sein, défini comme un risque à vie de cancer du sein supérieur à 30 % ou un risque à 10 ans supérieur à 8 % pour les femmes de 40 ans et plus. Une hormonothérapie peut être envisagée à partir d'un risque modéré de cancer du sein.

Le guideline de l'USPTSF (*US Preventive Services Task Force*) recommande une hormonothérapie chez les femmes asymptomatiques âgées de  $\geq 35$  ans présentant un risque accru de cancer du sein et un faible risque d'effets indésirables<sup>2</sup>. Ce guideline ne précise pas de seuil d'éligibilité mais indique que le rapport bénéfice/risque de l'hormonothérapie est probablement favorable chez les femmes présentant des risques plus élevés, tels qu'un risque à 5 ans de cancer du sein invasif d'au moins 3 %.

### Hormonothérapie: choix, durée de traitement et durée d'efficacité

Chez les femmes à « risque élevé » (voir ci-dessus) de cancer du sein, le rapport bénéfice/risque de

l'hormonothérapie est favorable<sup>1,2</sup>. Pour quelques chiffres sur l'efficacité dans la prévention du cancer du sein et les principaux risques (exprimés en nombre de cas pour 1.000 femmes après 5 ans de traitement), voir plus loin. La **durée de traitement** recommandée est de 5 ans<sup>1</sup>. Un effet protecteur subsiste après l'arrêt du traitement. Pour le tamoxifène et l'anastrozole, des données montrent qu'un effet protecteur subsiste jusqu'à respectivement 16 ans et 10,9 ans après le début du traitement. L'hormonothérapie en prévention primaire n'a cependant pas de bénéfice prouvé sur la **mortalité par cancer du sein** ni sur la **mortalité totale**. La puissance statistique des études était toutefois trop faible, et leur durée de suivi trop courte, pour pouvoir démontrer une différence en termes de mortalité. D'autre part, on ne peut exclure une augmentation du taux de mortalité suite à l'hormonothérapie, due par exemple au cancer de l'endomètre dans le cas du tamoxifène.

Le choix de l'hormonothérapie dépend en premier lieu du **statut ménopausique**. Ensuite, il sera principalement déterminé par le **profil des effets indésirables** du tamoxifène (thromboembolie veineuse (TEV), cancer de l'endomètre) et des inhibiteurs de l'aromatase (ostéoporose). Certaines données suggèrent que le risque accru de TEV et de cancer de l'endomètre associé au tamoxifène est plus prononcé chez les femmes de plus de 50 ans et que le risque se normalise après l'arrêt du traitement<sup>3</sup>. Le raloxifène est moins efficace que le tamoxifène mais présente un risque plus faible de TEV et aucune augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Voir plus loin pour plus de détails.

Chez les **femmes en préménopause**, seul le tamoxifène est recommandé, vu l'absence d'études avec le raloxifène dans cette population et le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase (voir Folia de janvier 2021).

Chez les **femmes en postménopause**, l'anastrozole est recommandé en l'absence d'ostéoporose sévère. En présence d'une ostéoporose sévère ou lorsque la patiente ne souhaite pas recevoir d'anastrozole, le tamoxifène est recommandé à condition qu'il n'y ait pas d'antécédents ou de risque accru de TEV ou de cancer de l'endomètre. Lorsque le tamoxifène n'est pas souhaitable, le raloxifène peut être envisagé chez les femmes non hystérectomisées qui n'ont pas d'antécédents ou de risque accru de TEV<sup>1</sup>.

## Quelques données issues d'études en prévention primaire

### Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)

#### *Tamoxifène versus placebo*

Dans une méta-analyse de l'agence américaine AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*), on conclut que le nombre de cas de cancer du sein invasif diminue de 7 (IC à 95 % 4-12) pour 1.000 femmes après 5 ans de traitement au tamoxifène, par rapport au placebo<sup>3</sup>. Le tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre, de thromboembolie veineuse (TEV) et de cataracte, le nombre de cas ayant augmenté respectivement de 4 (1-8), 5 (2-9) et 26 (5-50) cas pour 1.000 femmes après 5 ans de traitement. Les SERM sont associés à un risque plus faible d'ostéoporose. Dans le cas du tamoxifène, on compte 3 (0,2-5) fractures non vertébrales de moins sur 1.000 femmes. En ce qui concerne le nombre de fractures vertébrales, on n'observe pas de différence avec le placebo.

Certaines données suggèrent que des doses inférieures à la dose standard de 20 mg de tamoxifène/jour réduisent le risque d'effets indésirables tout en restant efficaces. Ceci doit toutefois faire l'objet d'études plus approfondies.

#### *Raloxifène versus placebo*

La méta-analyse de l'AHRQ conclut que le raloxifène permet de prévenir 9 (3-15) cas de cancer du sein invasif pour 1.000 femmes après 5 ans de traitement<sup>3</sup>. On compte en outre 7 (0,3-17) cas supplémentaires de TEV et 7 (5-9) fractures vertébrales de moins pour 1.000 femmes. En ce qui concerne le nombre de fractures non vertébrales et de cas de cataracte, aucune différence n'est observée par rapport au placebo.

#### *Tamoxifène versus raloxifène*

Dans 1 RCT, le tamoxifène a été directement comparé au raloxifène chez des femmes ménopausées.

Dans cette étude, le tamoxifène s'est révélé plus efficace, après une durée médiane de suivi de 6,7 ans : on a compté 5 (1-9) cas de cancer du sein invasif de moins sur 1.000 femmes, par rapport au raloxifène, après 5 ans de traitement. En revanche, le raloxifène n'a pas majoré le risque de cancer de l'endomètre et était associé à un risque moins élevé de TEV par rapport au tamoxifène. On a dénombré 4 (1-7) cas de TEV en moins pour 1.000 femmes.

### Inhibiteurs de l'aromatase versus placebo

Parmi les inhibiteurs de l'aromatase utilisés dans la prévention primaire du cancer du sein, l'exémestane et l'anastrozole ont chacune fait l'objet d'une RCT (études MAP 3 et IBIS-II)<sup>9,10</sup>. Les études prévoient une durée de traitement de 5 ans. La méta-analyse de l'AHRQ rapporte, pour le groupe des inhibiteurs de l'aromatase, 16 (8-24) cas de moins de cancer du sein invasif sur 1.000 femmes ménopausées après 5 ans de traitement, en comparaison avec le placebo.

Les données à long terme de l'étude IBIS-II sur l'anastrozole ont été publiées après la méta-analyse de l'AHRQ<sup>11</sup>. Dans l'étude IBIS-II, après une durée médiane de suivi de 10,9 ans (incluant les 5 années de traitement), le nombre de sujets à traiter (NST) était de 29 (voir « plus d'infos »).

Les inhibiteurs de l'aromatase sont associés à des douleurs musculo-squelettiques et de l'ostéoporose, et pourraient être associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Des RCT menées dans le cadre de la prévention primaire du cancer du sein n'ont toutefois montré aucune augmentation du risque de fractures ou de maladies cardiovasculaires par rapport au placebo.

### Tamoxifène versus inhibiteurs de l'aromatase

Il n'existe pas de RCT ayant comparé directement les SERM aux inhibiteurs de l'aromatase. D'après une comparaison indirecte (via une méta-analyse en réseau) dans une *Cochrane Review*, les inhibiteurs de l'aromatase semblent conférer une plus grande protection contre la survenue d'un cancer du sein<sup>12</sup>. Les preuves sont cependant de faible qualité.

### Commentaire

- L'hormonothérapie est rarement prescrite en prévention primaire chez les femmes présentant un risque accru de cancer du sein, même aux États-Unis où le tamoxifène et le raloxifène sont approuvés par la FDA (*Food and Drug Administration*) dans cette indication. Le risque d'effets indésirables graves, en particulier avec le tamoxifène, dans une population en bonne santé, reste une préoccupation majeure, surtout en l'absence d'un bénéfice démontré sur la mortalité. Il existe d'autres obstacles à la mise en place d'un tel traitement préventif, notamment les incertitudes quant aux critères d'éligibilité. La décision doit être prise au cas par cas, après une discussion approfondie et une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.
- Tous les médicaments antihormonaux peuvent provoquer des effets indésirables (tels que des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes et, pour les inhibiteurs de l'aromatase, également des problèmes articulaires), qui affectent la qualité de vie. La faible observance qui en résulte est un problème bien connu (pas seulement en prévention primaire). Pour une bonne observance, il est important de bien surveiller ces effets indésirables, d'en discuter avec le patient, et de les prendre en charge. On peut parfois opter pour une rotation de médicaments antihormonaux (p.ex. entre le tamoxifène et l'anastrozole). Notons que dans les études, les effets indésirables de type arthralgies et symptômes vasomoteurs survenaient aussi de manière fréquente dans le groupe placebo.

### Conclusion

L'effet protecteur de l'hormonothérapie dans la prévention primaire du cancer du sein doit être évalué individuellement, pour chaque patiente, en tenant compte des différents effets indésirables possibles et du fait qu'aucun effet sur la mortalité n'a pu être démontré dans les études disponibles. Cette évaluation doit s'appuyer sur un processus de décision partagée, de façon à ce que la patiente soit pleinement impliquée et bien informée.

## Sources

- 1** Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Nov.
- 2** US Preventive Services Task Force. Medication Use to Reduce Risk of Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(9):857–867.
- 3** Nelson HD, Fu R, Zakher B, McDonagh M, Pappas M, Stillman L. Medication Use for the Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Sep. Report No.: 19-05249-EF-1.
- 4** Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein: comment identifier les femmes exposées à un risque accru – Quelles techniques d'imagerie utiliser? *Good Clinical Practice (GCP)*. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. KCE Reports 172B. D/2011/10.273/91
- 5** Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):67-75.
- 6** Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2727-41.
- 7** Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Jun;3(6):696-706.
- 8** Wickerham DL, Cecchini RS, Vogel VG, et al. Final updated results of the NRG Oncology/NSABP Protocol P-2: Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) in preventing breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:1500-.
- 9** Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2381-91.
- 10** Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1041-8.
- 11** Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):117-122.
- 12** Mocellin S, Goodwin A, Pasquali S. Risk-reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 29;4(4):CD012191.

## Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) : données positives

- Une étude observationnelle suédoise (NEJM, 2020) suggère que **la vaccination anti-HPV confère une protection contre le cancer du col de l'utérus** (et donc pas seulement une protection contre les lésions précancéreuses, connue depuis longtemps), le plus grand bénéfice ayant été observé chez les personnes vaccinées avant l'âge de 17 ans. Quelques détails ci-dessous.

- Une étude observationnelle danoise (BMJ, 2020) ne montre **aucun lien de causalité entre la vaccination anti-HPV et l'apparition de syndromes associés à une dysautonomie** : syndrome de fatigue chronique, syndrome douloureux régional complexe et syndrome de tachycardie orthostatique posturale. Quelques détails ci-dessous.

Les deux études portaient sur le vaccin quadrivalent contre le HPV, qui n'est plus disponible (voir Commentaires). Ces résultats, provenant d'études observationnelles, n'ont pas un niveau de preuve aussi élevé que les données issues d'études randomisées, mais ce sont actuellement les seules données d'étude concernant l'effet de la vaccination sur la survenue d'un cancer du col de l'utérus. Concernant les effets indésirables rares et/ou tardifs, les données provenant d'études observationnelles constituent généralement les meilleures preuves disponibles (« best evidence »).

### L'étude suédoise concernant l'effet protecteur de la vaccination anti-HPV contre le cancer du col de l'utérus

- **Message clé.** Une étude de cohorte suédoise<sup>1</sup> auprès de jeunes filles et de femmes ayant été suivies jusqu'à l'âge de 30 ans, révèle une nette diminution du nombre de cas de cancer du col de l'utérus parmi celles qui ont reçu le vaccin quadrivalent contre le HPV entre l'âge de 10 et 30 ans. Le bénéfice en termes de survenue du cancer du col de l'utérus était le plus grand (risque relatif de 0,12) chez les jeunes filles vaccinées avant l'âge de 17 ans.
- **En quoi cette étude est-elle importante ?** Il a été clairement démontré que la vaccination anti-HPV (avec le vaccin bivalent, quadrivalent ou nonavalent) avait un effet protecteur contre les lésions cervicales précancéreuses (de haut grade). Mais on ne disposait pas encore de données sur l'effet protecteur contre le cancer du col de l'utérus.
- **Protocole de l'étude.** Étude de cohorte rétrospective suédoise.
- **Résultats en bref.**
  - **L'incidence cumulée du cancer du col de l'utérus jusqu'à l'âge de 30 ans** était de 94 cas pour 100.000 femmes non vaccinées, contre 47 cas pour 100.000 femmes vaccinées.
  - Le **risque relatif de cancer du col de l'utérus** chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées était de 0,51 [IC à 95 % 0,32-0,82]. Après **ajustement** sur un certain nombre de variables (par exemple, les caractéristiques sociales de la jeune fille/femme) et en tenant compte de **l'âge de la vaccination**, le risque relatif était de 0,12 [IC à 95 % 0,00-0,34] lorsque la vaccination avait eu lieu avant l'âge de 17 ans, et de 0,47 (IC à 95 % 0,27-0,75) lorsque la vaccination avait eu lieu entre 17 et 30 ans.
- **Limites de l'étude.**
  - Étude observationnelle et rétrospective présentant les limites inhérentes à ce type d'études (biais et facteurs de confusion). Les chercheurs soulignent que les résultats n'ont pas été ajustés sur certains facteurs, tels que tabagisme, activité sexuelle, obésité et utilisation de contraceptifs oraux, qui sont également associés à un risque de cancer du col de l'utérus.
  - Les données concernent le vaccin quadrivalent (voir Commentaires).

### L'étude danoise sur la vaccination anti-HPV et l'apparition de syndromes associés à une dysautonomie

- **Message clé.** Une étude observationnelle danoise<sup>2</sup> auprès de jeunes filles et de femmes âgées de 10 à 44 ans n'a trouvé aucun lien de causalité entre la vaccination par le vaccin quadrivalent contre le HPV et l'apparition, dans l'année suivant la vaccination, de syndromes associés à une dysautonomie (syndrome de fatigue chronique, syndrome douloureux régional complexe et syndrome de tachycardie orthostatique posturale).



- **En quoi cette étude est-elle importante ?** Sur la base de rapports de cas, un lien a été suggéré entre le vaccin anti-HPV et des syndromes associés à une dysautonomie. L'EMA concluait en 2015 déjà que les preuves disponibles ne permettent pas d'affirmer que les vaccins anti-HPV (bivalent, quadrivalent, nonavalent) provoquent un syndrome douloureux régional complexe ou un syndrome de tachycardie orthostatique posturale. Depuis lors, des études observationnelles ont été publiées, principalement sur le syndrome de fatigue chronique et sur le vaccin bivalent, dont aucune n'a mis en évidence un lien de causalité. L'étude observationnelle dont il est question ici porte sur le vaccin quadrivalent et les données ont été recueillies de manière uniforme dans une large population de femmes.
- **Protocole de l'étude :** étude danoise, analyse de cas.
- **Résultats en bref.**
  - Le risque de présenter l'un des trois syndromes étudiés n'était pas accru dans l'année suivant la vaccination, par rapport à la non-vaccination : *rate ratio* de 0,99 (IC à 95 % 0,74-1,32). Même lorsque chaque syndrome était analysé séparément, aucune augmentation du risque n'a été constatée.
- **Limites de l'étude.**
  - Étude observationnelle présentant les limites inhérentes à ce type d'études (biais et facteurs de confusion). Les chercheurs soulignent que le diagnostic de ces syndromes est complexe et que des erreurs de classification ne peuvent être exclues. Les données concernent uniquement le vaccin quadrivalent (voir Commentaires).

## Quelques commentaires

- En Belgique, depuis 2011 (Communauté flamande, 1e secondaire) ou 2012 (Fédération Wallonie-Bruxelles, 2e secondaire), les jeunes filles peuvent être vaccinées gratuitement contre le HPV. Durant la période 2011-2018, le vaccin bivalent ou quadrivalent a été utilisé (le type de vaccin utilisé variant d'une année à l'autre et selon la Communauté). Depuis 2019, le vaccin nonavalent est utilisé dans les deux Communautés. Les études discutées ici concernent le vaccin anti-HPV quadrivalent, qui n'est plus disponible.
- Des études complémentaires sur l'effet des vaccins bivalent et nonavalent en termes de protection contre le cancer du col de l'utérus, sont souhaitables et permettraient d'évaluer si l'effet protecteur varie d'un vaccin à l'autre.
- En raison de sa période de suivi encore trop courte, l'étude suédoise ne permet pas de se prononcer sur la question de savoir s'il existe une différence en termes de protection contre le cancer du col de l'utérus entre la vaccination effectuée à l'âge de 12 à 13 ans et celle effectuée à l'âge de 13 à 17 ans.
- Ces résultats, provenant d'études observationnelles, ont un niveau de preuve nettement moins élevé que les données issues d'études randomisées, mais ce sont actuellement les seules données d'étude concernant l'effet de la vaccination sur la survenue d'un cancer du col de l'utérus. Concernant les effets indésirables rares et/ou tardifs, les données provenant d'études observationnelles constituent généralement les meilleures preuves disponibles (« *best evidence* »).
- Pour le positionnement de ces vaccins, nous renvoyons au **chapitre 12.1.1.11. du Répertoire**. Vous y trouverez également un résumé de l'Avis du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination contre les HPV.
- En novembre 2020, l'**Organisation mondiale de la santé** a lancé une campagne visant à éliminer le cancer du col de l'utérus, qui mobilise les efforts de nombreux pays en vue de la vaccination des jeunes filles, d'un dépistage régulier et d'un traitement adéquat des lésions précancéreuses et des cancers invasifs. L'impact du cancer du col de l'utérus est le plus important dans les pays à revenu faible/intermédiaire, où l'incidence, ainsi que la morbidité et la mortalité associées, sont beaucoup plus élevées que dans les pays à revenu élevé.

## Sources spécifiques

- 1 Lei J, Ploner A, Elfström KM et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340-8 (doi: 10.1056/NEJMoa1917338)
- 2 Hviid A, Thorsen NM et al. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with

autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. BMJ 2020;370:m2930 (doi: 10.1136/bmj.m2930)

Bon à savoir

## COVID-19: autorisation du vaccin Pfizer (Comirnaty®) étendue aux 12 à 15 ans en Europe

Après la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, l'Agence européenne des médicaments (EMA) donne elle aussi un avis favorable à l'utilisation de Comirnaty® (vaccin Pfizer) chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans<sup>1</sup>. Le vaccin Pfizer était déjà autorisé à partir de l'âge de 16 ans. Les autres vaccins COVID-19 (COVID-19 Vaccine Moderna®, Vaxzevria®, Janssen COVID-19 Vaccine®) sont autorisés à partir de l'âge de 18 ans.

L'autorisation du vaccin Pfizer a été étendue aux jeunes de 12 à 15 ans suite aux résultats d'une étude contrôlée randomisée menée aux États-Unis auprès d'**environ 2.200 adolescents de 12 à 15 ans**. Il s'agit d'une **extension de l'étude de phase II/III** dont les résultats concernant les personnes âgées de 16 ans et plus ont été publiés dans le NEJM fin 2020 et discutés dans les Folia de janvier 2021. L'inclusion des adolescents dans l'étude a eu lieu entre le 15 octobre 2020 et le 12 janvier 2021. Les **résultats concernant les jeunes de 12 à 15 ans** ont été publiés dans le NEJM le 27/05/21<sup>2</sup>. L'EMA (RCP) et la FDA fournissent également des informations détaillées<sup>3,4</sup>.

### Quelques détails concernant le profil d'efficacité et d'innocuité (étude de phase II/III)

- **Schéma de vaccination** : 2 injections intramusculaires à 21 jours d'intervalle (conformément au RCP).
- La **protection contre la COVID-19 symptomatique, confirmée par PCR, au moins 7 jours après la 2<sup>e</sup> dose** (critère d'évaluation primaire, analyse chez les personnes *sans* preuve d'une infection antérieure par le SARS-CoV2) était de 100 % (IC à 95 % de 75,3 à 100). Il y a eu 0 cas de COVID-19 sur 1 005 personnes dans le groupe ayant reçu le vaccin COVID-19, contre 16 cas sur 978 personnes dans le groupe placebo.
- La **réponse immunitaire** (titre d'anticorps 1 mois après la 2<sup>e</sup> dose, mesuré dans un échantillon aléatoire de sujets de l'étude de phase II/III) était plus élevée chez les 12-15 ans (n = 190) que chez les 16-25 ans (n = 170), et répondait aux critères prédéfinis de « non-infériorité ».
- **Effets indésirables** (suivi pendant au moins 2 mois après la 2<sup>e</sup> dose) :
  - Les effets indésirables les plus fréquents (locaux et systémiques) chez les jeunes de 12 à 15 ans étaient les mêmes que chez les personnes de 16 ans et plus. Vu le nombre limité d'enfants dans le groupe étudié, cette étude ne permet pas de détecter des effets indésirables rares.
  - Parmi les effets indésirables, il y a les **effets de réactogénicité** : effets indésirables locaux et systémiques dus à la réaction aiguë du système immunitaire. Pour ces effets indésirables, la causalité est généralement claire. Ils surviennent généralement dans les 7 jours et disparaissent rapidement (en général dans les 2 jours). Ces effets indésirables sont fréquents.
  - **Effets indésirables locaux** : douleur au point d'injection après la 1<sup>e</sup> dose : 86 % dans le groupe vacciné contre 23% dans le groupe placebo, qui était sévère dans respectivement 1,5 % et 0 % des cas (chez les jeunes de 16 à 25 ans : 3,4% vs 0 %). Le taux d'incidence était légèrement moins élevé après la 2<sup>e</sup> dose.
  - **Effets indésirables systémiques** : après la 1<sup>e</sup> dose (groupe vacciné vs groupe placebo) : fatigue (60 % vs 41 %), céphalées (55 % vs 35 %), frissons (28 % vs 10 %), douleurs musculaires (24 % vs 13 %), fièvre (10 % vs 1 %), douleurs articulaires (10 % vs 7 %). Les taux d'incidence étaient légèrement plus élevés après la 2<sup>e</sup> dose. Ces effets étaient généralement légers à modérés, et disparaissaient dans les 2 jours. Les taux d'incidence sont comparables aux taux d'incidence chez les 16-25 ans. Ils sont également comparables aux taux d'incidence dans le groupe plus large des 16-55 ans [voir Folia de janvier 2021].
  - **Lymphadénopathie** : 0,8 % dans le groupe vacciné contre 0,2 % dans le groupe placebo. Cette réaction était plus fréquente que chez les 16-25 ans.
  - Ensuite, il y a les **autres effets indésirables**, dont le lien de causalité est généralement plus difficile à établir, seule l'association temporelle avec la vaccination étant claire (au départ). Ces effets indésirables associés au vaccin sont survenus chez 3 % des personnes dans le groupe vacciné et 2 % dans le groupe placebo. Ils étaient sévères chez 0,6 % des jeunes, contre 1,7 % chez les 16-25 ans. Ces effets indésirables ne sont pas détaillés dans l'article.

- Aucune réaction anaphylactique n'a été observée.

## Quelques commentaires

- L'EMA<sup>1,5</sup> et la FDA<sup>6</sup> évaluent actuellement un **signal de péricardite et de myocardite après l'administration des vaccins à ARNm** (vaccin Pfizer, vaccin Moderna). Cette évaluation fait suite aux quelques cas qui ont été rapportés, principalement chez des adolescents et des jeunes adultes de sexe masculin. Un lien de causalité n'a pas été établi à ce jour. **Nous y reviendrons dès que nous aurons de plus amples informations.**
- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) belge n'a pas encore formulé de recommandation concernant la vaccination contre la COVID-19 des jeunes de 12 à 15 ans (situation au 07/06/21).
- **Commentaire du CBIP.** La décision d'inclure les jeunes de 12 à 15 ans comme groupe cible pour la vaccination contre la COVID-19 doit reposer sur une évaluation du rapport risque/bénéfice, en tenant compte des éléments suivants :
  - Dans cette jeune tranche d'âge, le bénéfice individuel à attendre de la vaccination est limité, le risque de développer une forme grave de COVID-19 étant très faible.
  - D'un côté, plus le pourcentage de personnes vaccinées augmente dans les groupes adultes, moins la contribution des 12-15 ans à « l'immunité de groupe » est importante. D'un autre côté, l'immunité de groupe requiert un pourcentage de personnes vaccinées d'autant plus élevé qu'il y a de variants contagieux (le variant Gamma brésilien et Delta indien ; peut-être aussi des variants plus récents) dans une population.
  - Le signal de péricardite et de myocardite, bien que la causalité reste incertaine, doit être pris en compte dans cette évaluation.

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

## Sources spécifiques

1. EMA: First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU News 28/05/21.
2. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. NEJM, online op 27/05/21. Doi: 10.1056/NEJMoa2107456
3. EMA: SKP Comirnaty®. Via IEPAR.
4. FDA: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic. News release 10/05/21, et FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE.
5. EMA, News 07/05/21.
6. FDA, update du 27/05/21 et update du 28/05/21

## Infection des voies urinaires chez la personne âgée

Le diagnostic d'infection des voies urinaires (IVU) est complexe chez le patient âgé, en raison de la fréquence plus élevée de symptômes urinaires chroniques (tels que l'incontinence urinaire) et de troubles cognitifs. Chez les personnes âgées en institution, de nombreuses bactériuries asymptomatiques, qui ne nécessitent pas de traitement, sont erronément prises pour des IVU. Des programmes d'*antimicrobial stewardship* \* proposent des algorithmes décisionnels afin de réduire le recours inutile aux antibiotiques et cibler leurs indications cliniques. Lorsque le diagnostic d'IVU n'est pas clair, une attitude attentiste est raisonnable. Par contre, retarder le traitement antibiotique en cas d'IVU peut mener à des complications sérieuses. Un antibiotique à spectre étroit est recommandé en cas d'IVU non compliquée et un antibiotique à bonne pénétration tissulaire en cas d'IVU compliquée. Le Formulaire de soins aux Personnes Âgées a sélectionné 2 antibiotiques, à instaurer de façon empirique, en se basant sur les recommandations de la BAPCOC : le triméthoprim pour les IVU non compliquées et la lévofloxacine pour les IVU compliquées, avec l'amoxicilline-acide clavulanique en alternative si la lévofloxacine est contre-indiquée. La durée du traitement varie en fonction du sexe du patient et du diagnostic initialement suspecté.

### Problèmes diagnostiques chez la personne âgée et conséquences

L'**infection des voies urinaires** (IVU) est la maladie infectieuse la plus courante chez les adultes de 65 ans et plus, la cystite étant, de loin, l'IVU la plus fréquente<sup>1</sup>. Les symptômes évocateurs sont la pollakiurie, les urgences mictionnelles avec parfois incontinence, la mictalgie, la dysurie et la sensibilité sus-pubienne. Pour les infections des voies urinaires hautes (pyélonéphrite) s'y ajoutent la fièvre, les frissons et la sensibilité/douleur à l'angle costo-vertébral. La confirmation du diagnostic repose sur la culture d'urine<sup>2</sup>. *Escherichia coli* est impliqué dans la majorité des IVU chez les personnes âgées de 65 ans et plus, les autres germes impliqués sont principalement le *Proteus mirabilis*, le *Klebsiella pneumoniae* et l'*Enterococcus faecalis*.<sup>3</sup>

On parle de **bactériurie asymptomatique** lorsque l'on met en évidence des germes dans les urines, en l'absence de signes et plaintes cliniques du patient.

Le diagnostic chez les patients âgés est complexe. En raison de la prévalence plus élevée de symptômes urinaires chroniques (tels que l'incontinence urinaire) et de troubles cognitifs, l'identification de symptômes spécifiques d'IVU est plus difficile. Par ailleurs, la forte prévalence de la bactériurie asymptomatique dans cette population, conduit souvent à un surdiagnostic et à des traitements inutiles<sup>4</sup>. Une approche diagnostique séquentielle et standardisée se justifie.

Des programmes d'*antimicrobial stewardship* \* ont suscité l'apparition d'algorithmes diagnostiques pour aider à cibler les situations justifiant le recours à des tests diagnostiques<sup>6,7,8,9</sup>. Il a été démontré que l'utilisation d'algorithmes cliniques diminue les prescriptions d'antibiotiques pour suspicion d'IVU chez les résidents de MRS<sup>6</sup>.

Néanmoins, des caractéristiques cliniques isolées sont insuffisantes pour décider d'une exploration diagnostique plus poussée. Elles doivent être complétées par d'autres informations : étaient-elles déjà présentes ? quelle est leur évolution ? quelle est leur présentation habituelle chez le patient individuel ? C'est dans ce contexte que la bonne connaissance du patient par ses soignants est un atout.

- Les personnes âgées peuvent présenter des symptômes chroniques des voies urinaires inférieures. Il est important que le médecin connaisse bien les symptômes habituels du patient afin de détecter tout changement significatif et persistant.
- Des symptômes non spécifiques tels qu'un déclin fonctionnel et des changements comportementaux ou d'état mental sont souvent déjà présents chez la personne âgée. Des preuves de plus en plus nombreuses indiquent que ces signes/symptômes non spécifiques ne sont pas des prédicteurs fiables des infections urinaires<sup>10</sup>. Chez les patients souffrant déjà de troubles cognitifs, la suspicion clinique d'IVU repose souvent sur l'émergence de *nouveaux symptômes*, comme peuvent le noter les soignants ou le médecin qui connaissent bien le patient.

\* Programmes développés dans le cadre de la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

## Prise en charge des IVU

- Un traitement antibiotique est toujours recommandé lorsqu'un diagnostic d'IVU est posé chez la personne âgée.
- De nombreuses études suggèrent qu'il n'y a aucun avantage clinique au traitement de la bactériurie asymptomatique et qu'un tel traitement peut entraîner des effets secondaires importants, des dépenses et un potentiel de sélection d'organismes résistants (*Multi Drug Resistant Organism* ou MDRO). Le risque d'infection à *Clostridium difficile* est une autre conséquence négative de ces traitements<sup>4</sup>.
- Les «essais» d'antibiotiques sont déconseillés d'où l'importance d'un diagnostic d'IVU soigneusement étayé.
- Lorsque le **diagnostic d'IVU n'est pas clair** (par exemple, pyurie et bactériurie dans le cadre de symptômes ambigus), une stratégie de gestion raisonnable chez les patients qui ne semblent pas gravement malades consiste à reporter le traitement antibiotique pendant une semaine avec suivi<sup>2</sup>, puisque 25 à 50 % des femmes âgées présentant des symptômes d'IVU s'amélioreront sans traitement dans ce laps de temps<sup>11</sup>.
- **Chez les résidents en séjour de longue durée**, il existe des critères minimaux pour l'initiation des antibiotiques en cas d'infection des voies urinaires<sup>12</sup>.
  - En présence d'un cathéter à demeure, une antibiothérapie se justifie en présence d'au moins un des éléments suivants: fièvre, apparition de sensibilité du point costo-vertébral, frissons ou apparition de délirium.
  - En l'absence de cathéter à demeure, c'est la présence d'au moins 2 éléments qui justifie l'antibiothérapie (fièvre ou dysurie aiguë et un élément parmi les suivants : urgence mictionnelle inaugurale ou aggravée, pollakiurie, douleur sus-pubienne, hématurie, sensibilité du point costo-vertébral ou incontinence urinaire).
- Pour les patients âgés diagnostiqués avec une infection urinaire, la prise en charge est la même que dans la population plus jeune et dépend du site suspecté de l'infection c.-à-d. IVU non compliquée (cystite) ou IVU compliquée (pyélonéphrite, prostatite ou septicémie).

## Dans le formulaire de soins aux personnes âgées

- Dans le formulaire de soins aux personnes âgées (formulaire P.A.), la cystite, la pyélonéphrite et la prostatite/orchi-épidymite sont abordées ; la sélection médicamenteuse\* est basée sur les recommandations de la BAPCOC (voir Répertoire chapitre 11, BAPCOC) :
  - en cas d'**IVU non compliquée**, le premier choix est le **triméthoprime**, un antibiotique à spectre étroit. La durée de traitement préconisée est de 3 jours chez la femme et 7 jours chez l'homme.
  - en cas d'**IVU compliquée**, la **lévofloxacine**, antibiotique avec une bonne pénétration tissulaire, est proposée. La durée de traitement est de 7 jours chez la femme et de 14 à 28 jours chez l'homme. Comme alternative en cas de contre-indication aux quinolones (fréquent chez la personne très âgée), l'**amoxicilline-acide clavulanique** est proposé.
  - en cas de **bactériurie asymptomatique**, il est conseillé de ne **pas** donner d'antibiotiques.
- Importance du **suivi** :
  - En cas de diagnostic de cystite, l'antibiothérapie instaurée devra être adaptée en fonction de l'évolution clinique du patient ainsi que du résultat de l'antibiogramme. En cas de non amélioration des plaintes endéans les 48 h, il faut envisager un autre diagnostic (pyélonéphrite aiguë, prostatite/orchi-épididymite chez l'homme, autre diagnostic si plaintes atypiques) et adapter/stopper le traitement.
  - Tant dans la pyélonéphrite que dans la prostatite et l'orchi-épididymite, il est nécessaire de contrôler le résultat de l'antibiogramme et d'adapter le traitement dès que possible. La probabilité d'une résistance augmente si le patient a été traité par une quinolone au cours des 6 mois qui précèdent. Lorsque c'est le cas, l'avis d'un urologue et un relais par traitement intraveineux sont à envisager.
- **Épisodes d'IVU récidivants** (3 épisodes dans les 12 derniers mois ou 2 épisodes dans les 6 derniers

mois) : chez la femme, **l'estriol** à usage local a montré son efficacité et est sélectionné\* en premier choix dans le Formulaire de soins aux Personnes Âgées. En l'absence d'efficacité de ce traitement local, et lorsque aucune cause sous-jacente n'a pu être déterminée, un traitement prophylactique avec le triméthoprime 100 mg par jour pendant 6 à 12 mois peut être proposé. L'intérêt de cette même antibioprophylaxie pour les IVU récidivantes chez les hommes est globalement peu évalué, mais elle est également proposée. La nitrofurantoïne est contre-indiquée chez les personnes très âgées.

\* Plus d'informations à propos des sélections dans le formulaire de soin aux personnes âgées

## Conclusion

Les signes cliniques de l'IVU ne sont pas toujours aussi typiques chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. Les infections des voies urinaires sont la première cause de prescription d'antibiotiques chez les patients âgés de plus de 65 ans. La bactériurie asymptomatique, plus fréquente dans cette population, est souvent confondue avec l'IVU, ce qui conduit à des traitements inutiles, comportant des dangers d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et de développement de résistances. Il existe de nombreux programmes d'*antimicrobial stewardship* qui se focalisent sur cette problématique. Ils proposent des algorithmes décisionnels afin de réduire le recours inutile aux antibiotiques et cibler les situations cliniques où ils sont nécessaires. La bonne connaissance du patient par ses soignants, en particulier en présence de symptômes atypiques, peut être un atout dans la démarche diagnostique.

## Sources

- 1 Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(2):351-367. Published 2016 Mar 2. doi:10.1128/MMBR.00067-15.
- 2 Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(8):844-854. doi:10.1001/jama.2014.303
- 3 Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary Tract Infections in the Elderly Population. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9:286-309.
- 4 SIGN 2020 Management of suspected bacterial lower urinary tract infection in adult women. [https://www.sign.ac.uk/media/1766/sign-160-uti-0-1\\_web-version.pdf](https://www.sign.ac.uk/media/1766/sign-160-uti-0-1_web-version.pdf)
- 5 Petty LA, Vaughn VM, Flanders SA, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Hospitalized Patients [published online ahead of print, 2019 Aug 26]. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1519-1527. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2871
- 6 Nace DA, Hanlon JT, Crnich CJ, et al. A Multifaceted Antimicrobial Stewardship Program for the Treatment of Uncomplicated Cystitis in Nursing Home Residents. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2020.1256. Published online May 11, 2020.
- 7 Ashraf MS, Gaur S, Bushen OY, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infections in Post-Acute and Long-Term Care Settings: A Consensus Statement From AMDA's Infection Advisory Subcommittee. *JAMDA* 2020 (21) : 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.11.004>
- 8 Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;331(7518):669. doi:10.1136/bmj.38602.586343.55.
- 9 Falcone M, Paul M, Yahav D, et al. Antimicrobial consumption and impact of antimicrobial stewardship programmes in long-term care facilities. *Clinical microbiology and Infection* 25 (2019) 562-569.
- 10 Mayne S, Bowden A, Sundvall PD, et al. The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):32. Published 2019 Feb 4. doi:10.1186/s12877-019-1049-7
- 11 Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:71. Published 2013 May 31. doi:10.1186/1471-2296-14-71.
- 12 Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(2):120-124. doi:10.1086/501875. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8)
- 13 Crellin E et al. Trimethoprim use for urinary tract infection and risk of adverse outcomes in older patients: Cohort study. *BMJ*

2018 Feb 9; 360:k341. (<https://doi.org/10.1136/bmj.k341>)

**14** Ahmed H, Farewell D, Jones HM et al. Antibiotic prophylaxis and clinical outcomes among older adults with recurrent urinary tract infection: cohort study. *Age and Ageing* 2019; 48: 228–234.



## **Nouvel e-learning: Antibiothérapie des infections des voies respiratoires ? Le guide BAPCOG, une aide précieuse**

Faut-il prescrire des antibiotiques pour une otite moyenne aiguë ? Dans quels cas oui, dans quels cas non ? Et en cas d'exacerbation de BPCO ? Lesquels prescrire ? Et pour combien de temps ? Il vous arrive parfois d'hésiter ? Alors ce nouvel e-learning est fait pour vous !

Ce module vous apprend d'abord :

- quelques principes de base concernant le bon usage des antibiotiques,
- où trouver les recommandations sur les infections des voies respiratoires dans le nouveau guide de la BAPCOG.

Puis quatre exemples de cas concrets vous sont proposés, qui vous permettront d'appliquer vos connaissances dans la pratique.

Cet e-learning a été développé du point de vue du médecin généraliste, mais ne manquera pas d'intéresser aussi les pharmaciens d'officine qui souhaitent maintenir à jour leurs connaissances en matière d'antibiothérapie.

Durée totale : 30 minutes.

Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens d'officine.

Après une inscription unique, vous accédez gratuitement à toutes nos formations en ligne.

## Informations récentes juin 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

### Nouveautés en première ligne

- indacatérol + glycopyrronium + mométasone

### Nouveautés en médecine spécialisée

- érénunab et galcanézumab
- eskétamine nasale
- téduglutide

### Retour sur le marché

- céfadroxil sirop

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

- canagliflozine + metformine
- flurazépam
- naftidrofuryl
- néfopam
- néostigmine
- sorbitol à usage oral
- vertéporfine

### Autres modifications

- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

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

Les infos récentes de ce mois de juin 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 31 mai. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de juillet.

### Nouveautés en première ligne

#### indacatérol + glycopyrronium + mométasone (Enerzair®)

**Enerzair® (chapitre 4.1.6)** est une **association** contenant de **l'indacatérol** (un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action: LABA), du **glycopyrronium** (un anticholinergique à longue durée d'action: LAMA) et de **la mométasone** (un corticostéroïde à inhaler: CSI). C'est la première trithérapie fixe qui a pour indication le traitement d'entretien de l'asthme de l'adulte insuffisamment contrôlé sous CSI à dose élevée + LABA, ayant présenté au moins une exacerbation lors de l'année précédente (synthèse du RCP). Cette association ne peut pas être utilisée comme traitement à la demande, et elle n'a pas non plus la BPCO pour indication. Il existe d'autres spécialités CSI + LABA + LAMA qui ont uniquement la BPCO comme indication. Un capteur électronique (optionnel) relié à une application, peut être utilisé. Il se fixe sous le dispositif et enregistre les données d'utilisation de l'inhalateur, qui peuvent être envoyées au patient et/ou au soignant.

#### Commentaire du CBIP

Les données concernant cette nouvelle association correspondent à ce que nous savons jusqu'à présent sur les associations LABA + LAMA + CSI dans la prise en charge de l'asthme. La plus-value de l'ajout d'un LAMA à une bithérapie LABA + CSI n'est pas claire [voir Folia septembre 2020]. Dans les études, l'amélioration de la fonction pulmonaire est minime, et les résultats concernant l'effet sur la prévention des exacerbations ne sont pas univoques. Dans le meilleur des cas, la réduction des exacerbations est modeste.<sup>1</sup>

#### Efficacité

- Une étude a évalué l'efficacité de cette association chez des patients insuffisamment contrôlés sous dose modérée à élevée de CSI + LABA ayant présenté au moins une exacerbation au cours de l'année précédente.

- Sur le critère primaire du VEMS, les résultats par rapport à une dose supérieure d'indacatérol + mométasone ont été inférieurs au seuil de pertinence clinique.
- Il n'y a pas eu de plus-value démontrée sur les symptômes.
- Les résultats sur les exacerbations ont été meilleurs versus une haute dose de salmétérol + fluticasone, mais pas versus une dose supérieure d'indacatérol + mométasone (dose supérieure à celle utilisée dans la trithérapie).<sup>2,3</sup>

### Innocuité

- Pour les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières, voir les chapitres du Répertoire correspondant à chaque molécule (indacatérol, glycopyrronium, mométasone).

**Posologie** 1 gél. 1 x p.j.

**Coût** 162,21€ pour 3 mois de traitement, remboursé en b<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> juin 2021.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### érénumab (Aimovig<sup>®</sup>▼) et galcanézumab (Emgality<sup>®</sup>▼)

L'érénumab sol. inj. s.c. (Aimovig<sup>®</sup>▼, chapitre 10.9.2.2.) est un anticorps monoclonal se liant au récepteur du «*calcitonin gene-related peptide*» (CGRP) qui bloque son activation. Le galcanézumab sol. inj. s.c. (Emgality<sup>®</sup>▼, chapitre 10.9.2.2.) est un autre anticorps monoclonal se liant quant à lui directement au CGRP. Ils ont tous les deux pour indication la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois (synthèse du RCP). Au 1<sup>er</sup> juin 2021, ils sont remboursés en Belgique uniquement pour les patients ayant au moins 8 jours de migraine par mois et en échec d'au moins 3 autres traitements prophylactiques.

#### Commentaire du CBIP

La place des anticorps monoclonaux au sein de l'arsenal thérapeutique prophylactique de la migraine est encore incertaine. L'érénumab et le galcanézumab pourraient être une option pour les patients migraineux chez qui les migraines restent très fréquentes ou invalidantes avec d'autres traitements préventifs. Les inconnues sont nombreuses, notamment concernant les effets indésirables cardiovasculaires. L'efficacité et la sécurité à long terme n'ont pas été établies. Il n'y a pas eu d'études comparatives directes avec d'autres options prophylactiques de la migraine, mieux éprouvées et moins coûteuses.

L'efficacité et la sécurité des anticorps monoclonaux dans la migraine seront prochainement plus amplement discutées sur notre site Web.

### Efficacité

- L'érénumab et le galcanézumab diminuent de façon modeste la fréquence des crises de migraine chez des patients souffrant de migraines épisodiques ou chroniques, y compris, selon de moindres preuves, chez des patients migraineux pour qui plusieurs autres traitements avaient échoué.
- Une réduction considérée comme un succès (50% du nombre de jours mensuels avec crise de migraine) a été rapportée chez un nombre limité de patients.
- Il est interpellant de constater que l'érénumab et le galcanézumab ont été majoritairement évalués dans des études excluant les patients non répondeurs à plus de deux prophylaxies de la migraine alors que, selon les conditions de remboursement, ces médicaments sont actuellement destinés à ces patients.
- Les détails des études et les commentaires du CBIP s'y rapportant seront abordés sur notre site Web, dans une publication à venir.

### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions au site d'injection. Les autres effets indésirables fréquents (1 à 10 %) sont constipation, prurit. Érénumab: aussi spasmes musculaires, et galcanézumab aussi vertiges.
- Des réactions d'hypersensibilité graves (angioœdèmes et réactions anaphylactiques) ont été rarement rapportées avec le galcanézumab. Des cas non graves d'hypersensibilité sont fréquents (éruptions, œdème, urticaire) avec l'érénumab. Depuis sa commercialisation, des cas d'anaphylaxie et d'angioœdème ont toutefois également été observés.<sup>4-13</sup>
- Certaines données des études et de pharmacovigilance suggèrent un risque d'hypertension artérielle grave avec l'érénumab, particulièrement en présence de facteurs de risque. Dans les essais cliniques il n'y a pas eu d'augmentation des troubles cardiovasculaires par rapport au placebo, toutefois les patients ayant certaines maladies cardiovasculaires étaient exclus des études cliniques. Avec le galcanézumab, quelques cas d'hypertension artérielle ont été rapportés dans la base de données européenne de pharmacovigilance au 30 janvier 2021. La sécurité de l'érénumab et des autres anticorps ciblant le CGRP reste inconnue chez les patients à risque cardiovasculaire.<sup>4-16</sup>

**Posologie** 1 injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la migraine.

**Coût** 491,32 €/ injection ; érénumab remboursé en b<sup>1</sup>, galcanézumab non encore remboursé au 1<sup>er</sup> juin 2021.

### eskétamine intranasale (Spravato®▼▼)

L'eskétamine intranasale (Spravato®▼▼, chapitre 10.3.6., médicament à usage hospitalier, assimilé aux stupéfiants) est un isomère de l'anesthésique intraveineux kétamine. Elle a pour indication (selon le RCP), en association à un ISRS ou un IRSN, le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères résistants, c'est-à-dire n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs. Une seconde indication existe en urgence psychiatrique (en association à un antidépresseur) : le traitement aigu à court terme d'un épisode dépressif modéré à sévère, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs (synthèse du RCP).

**Commentaire du CBIP:** La balance bénéfique risque de l'eskétamine intranasale est douteuse. L'avantage espéré réside dans sa rapidité d'action (1 à 2 jours). Elle pourrait être une option thérapeutique pour un groupe restreint de patients avec un trouble dépressif sévère. Son usage (toujours en thérapie adjuvante) doit être limité aux situations dans lesquelles plusieurs médicaments oraux, moins dangereux, ont échoués, ou à des situations d'urgences psychiatriques. Son efficacité clinique est incertaine: les preuves sont faibles et/ou de qualité discutable. L'hypothèse que l'eskétamine devrait réduire les comportements suicidaires n'a pas été étayée par les études. Par ailleurs, l'eskétamine peut causer des effets indésirables cardiovasculaires et psychologiques graves. Il existe peu de données à long terme sur son innocuité et son efficacité. Afin de limiter les risques pour le patient, et étant donné son potentiel de dépendance et d'usage abusif, l'eskétamine est soumise à un protocole d'administration strict (un cadre clinique approprié, observation et contrôles stricts...) nécessitant des ressources de santé importantes. L'eskétamine intranasale elle-même est chère.

### Efficacité

- L'eskétamine intranasale est un traitement adjuvant aux antidépresseurs. Elle n'a pas été évaluée en monothérapie
- L'effet thérapeutique de l'eskétamine semble apparaître endéans 24 heures après la première dose.
- Chez les patients atteints de dépression dite réfractaire aux traitements habituels, seule une étude sur les trois incluses dans le dossier d'enregistrement a montré un bénéfice statistiquement significatif et limité sur l'amélioration du score de dépression (score MADRS) avec l'eskétamine intranasale après 4 semaines. Une augmentation du nombre de patients en rémission (définie comme un score MADRS total de dépression ≤ 12.) n'a pas été statistiquement démontrée. Par contre, une étude de suivi

(après un traitement d'instauration de 16 semaines par l'eskétagamine), a montré que les rechutes étaient significativement moins probables dans le groupe poursuivant l'eskétagamine par rapport au groupe placebo après 12 et 24 semaines.<sup>22</sup>



- Dans d'autres études d'une durée de 4 semaines, chez des patients hospitalisés avec un épisode dépressif majeur modéré à sévère et avec idées ou comportements suicidaires, l'eskétagamine a permis une réduction rapide (à partir de 4 heures) des scores de dépression (score MADRS) et une augmentation du nombre de patients en rémission apport au placebo. Par contre, l'efficacité de l'eskétagamine intranasale n'a pu être démontrée ni dans la prévention du suicide ni dans la réduction des idées et comportements suicidaires.<sup>23,24</sup>
- La pertinence clinique des bénéfices observés sur le score de dépression est incertaine et la qualité de preuves est entravée de nombreuses limitations (absence d'analyse statistique, levée de l'aveugle, effet placebo important...)<sup>18,25</sup>
- Alors qu'il semble nécessaire de poursuivre le traitement pour maintenir l'effet de l'eskétagamine, il y a peu de recul sur son efficacité et sécurité à long terme.
- Des données comparant l'eskétagamine aux autres options utilisées dans la gestion de ces situations cliniques difficiles sont manquantes.

### Innocuité

- Contre-indications: maladie vasculaire anévrysmale, malformations artérioveineuses, antécédents d'hémorragie intracérébrale, événement cardiovasculaire récent.
- Les effets indésirables très fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont: syndrome de dissociation, étourdissements, somnolence, vertiges, nausées et vomissements, maux de tête, dysgueusie, hypoesthésie. Des troubles des voies urinaires (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) sont également fréquents (6 %). Des cas de sédation profonde ont été rapportés.
- Une augmentation sévère de la pression artérielle est très fréquente durant les 90 minutes suivant l'administration intranasale d'eskétagamine. Dans les études, 8 à 17 % des patients sous eskétagamine ont présenté une hausse de plus de 40 mm Hg de la pression artérielle systolique ou une hausse de plus de 25 mm Hg de la pression artérielle diastolique. L'augmentation étant maximale endéans 40 min, la pression artérielle doit être mesurée avant et 40 min après l'administration.<sup>17</sup>
- De nombreuses interrogations subsistent sur l'incidence des idées et comportements suicidaires durant et à l'arrêt du traitement par l'eskétagamine intranasale.<sup>18,26</sup> Les données de sécurité indiqueraient un surcroit de suicides. Plusieurs cas de suicide ont été rapportés au cours des études dans les groupes eskétagamine.<sup>24</sup> En France des cas d'idées suicidaires et de tentatives de suicide ont déjà été rapportés post-marketing.<sup>18</sup>
- Un risque d'addiction et d'usage abusif est prévisible pour l'eskétagamine intranasale.<sup>18</sup>
- Grossesse et allaitement: sur base d'études chez l'animal avec la kétamine, l'eskétagamine est à éviter pendant la grossesse et l'allaitement.<sup>19</sup>
- Interactions:
  - Risque d'augmentation de la sédation en cas d'association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC (ex. benzodiazépines et produits Z, opioïdes...) ou avec l'alcool.
  - Risque d'augmentation supplémentaire de la pression artérielle en cas d'utilisation concomitante de psychostimulants (ex. amphétamines, méthylphénidate, modafinil) ou d'autres agents augmentant la pression artérielle (ex. hormones thyroïdiennes, inhibiteurs de la MAO).
  - L'eskétagamine est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4, avec un risque d'interactions avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces isoenzymes du CYP (voir tableaux dans Intro.6.3.).
- Précautions: l'eskétagamine intranasale doit être prescrite par un psychiatre. Elle est destinée à être auto-administrée par le patient, dans un cadre clinique approprié, sous la surveillance directe d'un professionnel de santé et sous des conditions strictes. Les patients doivent être suivis (troubles de la conscience et hypertension) pendant au moins deux heures après l'administration, et ne peuvent pas conduire ou utiliser de machine avant le lendemain. (voir RCP pour les recommandations d'administration complètes).
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût** jusqu'à 572 € par semaine, remboursé en b<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> juin 2021.

## téduglutide (Revestive®)

Le **téduglutide sol. inj s c. (Revestive®)**, chapitre 20.4. médicament orphelin à usage hospitalier) est un analogue du glucagon-like peptide 2 (GLP2) augmentant la surface d'absorption de l'épithélium intestinal. Il a pour indication le traitement du syndrome de l'intestin court chez les patients à partir de 1 an, dans un état stable après la période d'adaptation intestinale (synthèse du RCP).

**Coût** 18 662 € / 28 ampoules, remboursé en a<sup>1</sup> au 1<sup>er</sup> juin 2021.


## Retours sur le marché

### céfadroxil sirop (Duracef®)


Le **céfadroxil sous forme de sirop (Duracef®**, chapitre 11.1.1.2.1) est de retour sur le marché après une indisponibilité de longue durée. Selon la BAPCOC (Guide belge de traitement anti-infectieux en ambulatoire 2021), le céfadroxil sous forme de sirop est un premier choix chez l'enfant en cas de mal de gorge aigu nécessitant un antibiotique (dans une minorité de cas). Il est aussi une alternative à la flucloxacilline dans l'impétigo.

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

### canagliflozine + metformine (Vokanamet®)

Suite à arrêt du remboursement de l'association **canagliflozine + metformine (Vokanamet®)**, chapitre 5.1.10), la firme a cessé sa commercialisation. Les deux principes actifs peuvent toujours être prescrits séparément. Le remboursement initialement accordé au patient pour cette spécialité sera automatiquement accordé à la canagliflozine en monopréparation, pour autant que les critères de remboursement pour la canagliflozine soient respectés. Les conditions de remboursement des gliflozines vont prochainement être élargies.


### flurazépam (Staurodorm®)

Le **flurazépam (Staurodorm®)**, chapitre 10.1.1), une benzodiazépine à longue durée d'action, est en interruption de commercialisation. D'autres benzodiazépines sont disponibles. La place des benzodiazépines dans la prise en charge de l'insomnie et des troubles anxieux est limitée. Pour la prise en charge de l'insomnie, des troubles anxieux et pour des conseils pratiques concernant l'arrêt des benzodiazépines, voir chapitre 10.1 et les recommandations et outils proposés par le SPF Santé publique.


### naftidrofuryl (Praxilène®)

Le **naftidrofuryl (Praxilène®**, chapitre 1.10), est retiré du marché. Le naftidrofuryl, comme la cinnarizine et la pentoxyfilline, a été proposé pour le traitement des artériopathies périphériques. Il n'a pas été prouvé que ces médicaments aient un effet cliniquement pertinent dans cette indication.

### néfopam (Acupan®)

Le **néfopam (Acupan®)**, chapitre 8.2.4), un analgésique, est retiré du marché. Le néfopam était déconseillé en raison de son profil d'innocuité et des nombreuses alternatives plus sûres disponibles (voir chapitre 8.1).

### néostigmine (Prostigmine®)

La **néostigmine injectable (Prostigmine® **, chapitre 10.10), un inhibiteur des cholinestérases par voie injectable utilisé entre-autres dans les myasthénies, est retirée du marché. La néostigmine par voie orale est disponible pour la myasthénie grave (voir chapitre 10.10). La néostigmine associée au glycopyrronium utilisée en anesthésie est toujours disponible.

### sorbitol à usage oral (Sorbitol Delalande®)

Le **sorbitol à usage oral (Sorbitol Delalande®**, chapitre 3.5.3.1), un laxatif osmotique, est retiré du marché. Dans la prise en charge de la constipation, si un traitement médicamenteux est indiqué, d'autres laxatifs osmotiques sont aussi disponibles (voir chapitre 3.5.3). Le sorbitol peut aussi être préparé en magistrale. Le sorbitol à usage rectal existe toujours sous forme d'association (voir chapitre 3.5.7).




### vertéporfine (Visudyne®)

La **vertéporfine (Visudyne®**, chapitre 16.10.1), utilisée dans le traitement des néo-vaisseaux choroïdiens, est en indisponibilité de longue durée. Des alternatives sont disponibles (voir chapitre 16.10.1).

## Autres modifications

### Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le tolvaptan (Inarc® , l'upadacitinib (Rinvoq® ) et le pembrolizumab (Keytruda® ) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le vericiguat (Verquvo®) et le selinexor, non encore commercialisés, ont été approuvés par l'AFMPS dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : tolvaptan, vericiguat, upadacitinib, selinexor, pembrolizumab.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 08-06-21

## Sources spécifiques

1 GINA 2021. <https://ginasthma.org>

2 Enerzair®- EMA Assessment report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enerzair-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf)

3 Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study (abstract). Kerstjens et al. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):1000-1012. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9. Epub 2020 Jul 9.

4 Aimovig®, Résumé des Caractéristiques du Produit

5 Emgality®, Résumé des Caractéristiques du Produit

6 Érénumab (Aimovig®) et prévention des crises de migraine, *La Revue Prescrire* 2019;39(427):325.

7 Érénumab (Aimovig) en prévention de la migraine. *La Lettre Médicale* 2018;42(7):53.

8 Erenumab, *Australian Prescriber* 2018;41(6):201.

9 Heersche A.; Bijlstra-Cramer M. A., Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine. *Pharma Selecta* 2018;34:65-68.

10 Galcanézumab et prévention des crises de migraine. *La Revue Prescrire* 2020;40(436):91.

11 Galcanezumab. *Australian Prescriber* 2020;43(4):135.

12 Frémanézumab (Ajovy) et galcanézumab (Emgality) en prévention des migraines. *La Lettre Médicale* 2018;42(17):129.

13 Bruggema, RWG, Nagtegaal, M. Galcanezumab; uitbreiding van het arsenaal. *Pharma Selecta* 2019;35:42-45.

- 14** In Brief: Hypertension with Erenumab (Aimovig), *Med Lett Drugs Ther* 2021;63(1621):56
- 15** Érénumab : hypertensions artérielles. *La Revue Prescrire* 2021; 41(451):352
- 16** En bref : Hypertension avec l'érénumab (Aimovig). *La Lettre Médicale* 2021;45(1):8.
- 17** Spravato®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 18** Eskétamine (Spravato®) et dépression dite résistante-De grand risques mais une efficacité incertaine. *La Revue Prescrire* 2020,40(444):725-7.
- 19** Vaporisateur nasal d'eskétamine (Spravato) pour traiter la dépression réfractaire au traitement. *La lettre Médicale* 2019;43(1):6.
- 20** Weening EC, Heersche A. Esketamine van anestheticum en 'tripmiddel' naar snelwerkend antidepressivum bij ernstige depressie? *Pharma Selecta* 2019; 35(15):98-101.
- 21** Esketamine for treatment-resistant depression. *Drug Ther Bull* 2020;58(12):183-188
- 22** EMA- CHMP Assessment report Spravato®: Procedure No. EMEA/H/C/004535/0000, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 23** Nouvelle indication pour le vaporisateur nasal d'eskétamine (Spravato). *La Lettre Médicale* 2020;44(13):103
- 24** EMA-CHMP Assessment report-variation Spravato® : Procedure No. EMEA/H/C/004535/II/0001/G, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 25** Esketamine for treatment-resistant depression. *Drug Ther Bull* 2020; 58(12):183-188.
- 26** Yager J. Esketamine plus antidepressants: A closer look. *NEJM Journal Watch* June 2019
- 27** Revestive®, Résumé des Caractéristiques du Produit.
- 28** Téduglutide (Revestive®)-Syndrome du grêle court : en cas de nutrition parentérale présumée définitive. *La Revue Prescrire* 2015;35(385):815-1.
- 29** Téduglutide (Revestive®) et syndrome du grêle court chez les enfants : à n'envisager que dans le cadre d'une recherche clinique. *La Revue Prescrire* 2017,37(404):414-415.
- 30** Injection de téduglutide (Gattex) pour le syndrome de l'intestin court. *La Lettre Médicale* 2013;37(2):5.
- 31** Teduglutide, *Australian Prescriber* 2020;43:72-3.



Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Bisphosphonates et risque de fractures du fémur atypiques

En décembre 2011 les Folia attiraient l'attention sur le risque rare de survenue de fractures du fémur atypiques chez les patients traités par un bisphosphonate. Ce risque avait fait l'objet d'une évaluation par l'agence européenne des médicaments (EMA) en 2011, et avait abouti à l'ajout d'une recommandation dans le RCP et la notice de tous les médicaments contenant un bisphosphonate. Suite à une question d'un médecin à ce sujet, il nous paraît utile de rappeler ce risque.

- Il s'agit de fractures transversales ou légèrement obliques, souvent bilatérales et localisées à hauteur de la diaphyse fémorale.
- Elles ne surviennent généralement qu'après un léger traumatisme ou en l'absence de traumatisme.
- Certains patients ressentent une douleur au niveau de la hanche, de l'aîne ou de la cuisse.
- Ces fractures surviennent principalement chez les patients traités par un bisphosphonate pendant une longue période.

Dans une étude de cohorte prospective (2020)<sup>1</sup> et dans une étude cas-témoins (2018)<sup>2</sup> les bisphosphonates étaient un facteur de risque pour les fractures du fémur atypiques. Le risque augmentait avec la durée du traitement (surtout à partir de 5 ans de traitement). En chiffres absolus, l'augmentation du risque reste limitée. Dans l'étude de cohorte, l'incidence de fractures atypiques (nombre par 10.000 personnes par an) était de 0,07 (< 3 mois d'utilisation), 0,56 (de 3 mois à < 3 ans d'utilisation), 2,54 (de 3 à <5 ans d'utilisation), 6,04 (de 5 à <8 ans d'utilisation) et 13,10 ( $\geq$  8 ans d'utilisation). Par rapport à une utilisation inférieure à 3 mois, l'augmentation du risque était statistiquement significative à partir d'une utilisation d'au moins 3 ans, même si les intervalles de confiance étaient larges. Le risque diminuait rapidement après l'arrêt du bisphosphonate. D'autres facteurs de risque pour les fractures du fémur atypiques étaient entre autres les personnes d'origine asiatique et une utilisation de longue durée (> 1 an) d'un corticoïde.

### Les recommandations formulées par l'EMA en 2011 restent valables :

- Réévaluer régulièrement l'opportunité de poursuivre le traitement par un bisphosphonate, en particulier après 5 ans de traitement.
- En cas de fracture atypique d'un des fémurs, examiner aussi le fémur controlatéral.
- Inviter les patients traités par un bisphosphonate à consulter leur médecin en cas de douleur au niveau de la hanche, de l'aîne ou de la cuisse.

### Commentaire du CBIP

- Comme mentionné dans le Répertoire (voir Répertoire chap. 9.5.), la durée de traitement optimale avec un bisphosphonate reste peu claire. En général on conseille de donner le traitement pendant au moins 3 ans, et de certainement le réévaluer après 5 ans. Un traitement plus long est seulement conseillé chez des patients à haut risque de fractures mais la prévention des fractures symptomatiques n'est pas prouvée dans ce cas et le risque d'effets indésirables rares (fractures du fémur atypiques mais aussi ostéonécrose de la mâchoire et du conduit auditif externe) augmente.
- Avec le dénosumab (voir Répertoire chap. 9.5.5.), il y a aussi un risque rare de fractures du fémur atypiques (et d'une ostéonécrose de la mâchoire et du conduit auditif externe).

### Sources spécifiques :

1 Dennis M. Black, Erik J. Geiger, Richard Eastell, Eric Vittinghoff, Bonnie H. Li, Denison S. Ryan, Richard M. Dell, and Annette L. Adams. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates, *N Engl J Med* 2020;383:743-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1916525

2 S.-J. Lim, I. Yeo, P.-W. Yoon, J.J. Yoo, K.-H. Rhyu, S.-B. Han, W.-S. Lee, J.-H. Song, B.-W. Min, Y.-S. Park. Incidence, risk factors, and fracture healing of atypical femoral fractures: a multicenter case-control study. *Osteoporosis International* (2018) 29:2427–2435 <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4640-4>

Bon à savoir

## COVID-19 : la colchicine n'est pas une option de traitement, comme le confirment les résultats récemment publiés de l'étude ColCORONA

L'étude ColCORONA était déjà relayée par la presse au mois de mars 2021. Cette étude randomisée a examiné si la **colchicine** était associée à une réduction du risque de complications graves chez les patients atteints de COVID-19 (confirmée ou non par PCR) qui n'étaient pas hospitalisés mais présentaient au moins 1 facteur de risque de développer une forme grave. Au mois de mars, avec seulement un communiqué de presse des investigateurs à l'appui, il était prématuré de tirer des conclusions [voir Folia de mars 2021]. Le **27 mai 2021**, les résultats de l'étude ColCORONA ont été publiés **early online dans le Lancet Respiratory Medicine**.<sup>1</sup> **Ces résultats n'apportent pas de preuves suffisantes que la colchicine réduit le risque de complications chez les patients COVID-19 non hospitalisés.** Quelques détails.

- **Protocole de l'étude :**

- **Efficacité :**

- Le critère d'évaluation primaire (critère combiné d'hospitalisations et de décès liés à la COVID-19, survenant dans les 30 jours après la randomisation) est survenu chez 4,7% des patients du groupe colchicine contre 5,8% dans le groupe placebo ; une différence **non** statistiquement significative (juste en dessous du seuil de signification statistique) : rapport de cotes 0,79 (IC à 95% de 0,61 à 1,03).
- Dans le sous-groupe pré-spécifié de patients COVID-19 dont le diagnostic avait été confirmé par PCR (93% des patients inclus), la différence sur le critère d'évaluation primaire (4,6% contre 6,0%) était (tout juste) statistiquement significative : rapport de cotes 0,75 (IC à 95% de 0,57 à 0,99). Le nombre de sujets à traiter (NST) était de 70, avec un intervalle de confiance très large (IC à 95% de 36 à 1 842).

- **Innocuité :** les effets indésirables gastro-intestinaux ont été fréquents : 24% (colchicine) contre 15% (placebo), surtout la diarrhée (14% contre 7%). Il y a eu plus d'embolies pulmonaires dans le groupe colchicine (0,5%) que dans le groupe placebo (0,1%), sans que ce phénomène puisse être expliqué.

- **Quelques commentaires :**

- L'étude a été arrêtée prématurément pour des raisons logistiques, alors qu'elle incluait seulement 75% des participants initialement prévus, ce qui en réduit le niveau de preuve.
- Selon l'auteur de l'éditorial s'y rapportant<sup>2</sup>, il est trop tôt pour recommander la colchicine comme traitement de la COVID-19 en première ligne. Il préconise la poursuite des recherches sur la colchicine ainsi que sur d'autres traitements anti-inflammatoires pouvant être utilisés chez les patients COVID-19 traités en ambulatoire. À l'heure actuelle, aucun traitement anti-inflammatoire n'a une efficacité prouvée chez les patients COVID-19 non hospitalisés. Seulement chez les patients COVID-19 hospitalisés nécessitant une supplémentation en oxygène, une réduction de la mortalité a été démontrée avec les corticostéroïdes (la dexaméthasone étant la plus documentée). Chez les patients COVID-19 non gravement malades (ambulatoires ou hospitalisés), les corticostéroïdes ne sont pas recommandés en raison d'un effet potentiellement néfaste.

- **Conclusion**

- **L'étude ColCORONA n'apporte pas de preuves suffisantes que la colchicine réduit le risque de complications chez les patients COVID-19 non hospitalisés. L'utilisation de la colchicine ne peut pas être recommandée en dehors du contexte d'études cliniques.** La colchicine est en outre un médicament dont la marge thérapeutique-toxique est étroite. Les effets indésirables en cas de surdosage, ou suite à une interaction avec des médicaments inhibant le métabolisme de la colchicine, peuvent être graves [voir Folia de mars 2021 et Répertoire, chapitre 9.3.1].
- Chez les **patients hospitalisés**, il était déjà clair qu'il ne fallait pas s'attendre à un bénéfice avec la colchicine : voir Folia d'avril 2021 sur l'arrêt du bras colchicine de l'étude RECOVERY suite à une analyse intermédiaire qui n'avait révélé **aucun bénéfice** de la colchicine sur le critère d'évaluation primaire (« mortalité après 28 jours »), les investigateurs ne prévoyant pas de bénéfice en cas de poursuite du recrutement.

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

### Sources spécifiques

1. Tardif J-C, Bouabdallaoui, N, L'Allier PL et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. Online op 27/05/21. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8.
2. Russell CD. Exploiting an early immunological window of opportunity in COVID-19. *Comment*. Online op 27/05/21. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00225-3

### Sources générales

- La Revue Prescrire. Colchicine et covid-19 ne justifient pas d'hospitalisation : pas d'efficacité démontrée, et des risques avérés. Dans l'actualité. Communiqué du 14/06/21
- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/colchicine/> (dernière mise à jour : 21/04/21; consulté le 17/06/21)
- The Medical Letter: [https://secure.medicalletter.org/downloads/1595e\\_table.pdf](https://secure.medicalletter.org/downloads/1595e_table.pdf)

Bon à savoir

## La FDA autorise l'aducanumab contre la maladie d'Alzheimer, une décision controversée

L'autorisation début juin par la FDA, l'Agence américaine des médicaments, du nouveau médicament contre l'Alzheimer aducanumab (un anticorps monoclonal dirigé contre la  $\beta$ -amyloïde) est controversée. Cette autorisation est fondée sur des données de qualité méthodologique douteuse et va à l'encontre de l'avis de son propre panel d'experts. Une demande auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) est toujours en cours.

Le CBIP est d'avis que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir le profil d'efficacité, le public cible, le profil d'innocuité et le rapport coût-efficacité de l'aducanumab. Le fait qu'aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer n'a été trouvée jusqu'à ce jour par la médecine n'est pas un argument pour sauter ces étapes de la recherche.

Au début du mois de juin 2021, divers médias rapportaient avec enthousiasme l'autorisation d'un nouveau médicament contre la maladie d'Alzheimer par la FDA, l'Agence américaine des médicaments. Le médicament en question, l'aducanumab, est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine  $\beta$ -amyloïde. L'aducanumab ralentirait la progression de la maladie, mais ne peut pas la guérir.

L'autorisation par la FDA américaine s'est faite par le biais d'une « procédure accélérée », prévue pour les médicaments dont l'efficacité est encore incertaine, mais dont on pense qu'ils sont susceptibles d'apporter un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements actuellement disponibles. L'autorisation de l'aducanumab est toutefois controversée et a été donnée par la FDA contre l'avis de son propre panel d'experts.

Plusieurs commentaires et avis intéressants ont déjà été publiés dans le *BMJ*<sup>1</sup>, le *JAMA*<sup>2</sup> et le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*<sup>3</sup>. Voici les principales critiques:

- Les données sur lesquelles s'appuie le dossier d'évaluation proviennent d'analyses *a posteriori* (en sous-groupes) de 2 études cliniques qui n'ont pas encore été publiées et dont les résultats sont contradictoires. Ces études avaient été arrêtées prématurément en raison de leur futilité (c'est-à-dire que l'on estimait à ce moment-là qu'il était peu probable que l'étude aboutisse à des résultats positifs sur le critère d'évaluation primaire). Le risque de biais est très élevé avec ce genre de données, qui peuvent tout au plus être considérées comme génératrices d'hypothèses.
- On doute de la pertinence clinique de l'effet observé sur le score du *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (0,39 point sur une échelle de 0 à 18, alors qu'habituellement, le seuil de pertinence clinique est fixé à 1 voire 2 points).
- Des anomalies cérébrales potentiellement graves (microhémorragies, lésions de la substance blanche, œdème cérébral vasogénique) ont été observées sur les scanners cérébraux de plus d'un tiers des patients traités par l'aducanumab à forte dose ; dans le groupe placebo, ces anomalies ont été observées chez seulement 2,7% des patients.
- On s'accorde de plus en plus à dire que, outre la « cascade amyloïde », d'autres mécanismes jouent un rôle dans le développement de la démence d'Alzheimer. Ces dernières années, d'autres médicaments ont été développés qui, tout comme l'aducanumab, s'avéraient capables de réduire l'accumulation de  $\beta$ -amyloïde dans le cerveau. Mais aucun de ces médicaments n'a finalement abouti à des résultats positifs significatifs sur des critères d'évaluation cliniques. Il n'y a aucun argument plausible pour affirmer qu'il en irait autrement avec l'aducanumab, qui lui aussi cible exclusivement la voie amyloïdogène.

Le fabricant a également introduit une demande auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA), mais l'évaluation est toujours en cours.

Même une fois autorisé, d'autres aspects sont à prendre en compte, qui pourraient tempérer l'enthousiasme : la population cible limitée (bien que la FDA n'ait formulé aucune restriction dans son AMM à ce sujet, l'aducanumab n'a été étudié que chez des patients dans une phase (très) précoce de la

maladie d'Alzheimer), la voie d'administration intraveineuse (qui entraîne des objections pratiques et des coûts supplémentaires) et surtout le coût élevé (le coût annuel aux États-Unis est estimé à 56 000 USD, soit l'équivalent de 46 000 €).

Selon l'avis du CBIP, qui rejoint les critiques mentionnées ci-dessus, l'efficacité, le groupe cible, l'innocuité et le rapport coût-efficacité de l'aducanumab n'ont pas été suffisamment démontrés à l'heure actuelle. Pour ce faire, les résultats des études déjà réalisées doivent être publiés dans leur intégralité, et de nouvelles études complémentaires doivent être réalisées. Le fait que la médecine n'a trouvé jusqu'à présent aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer n'est pas un argument pour exposer les patients à des traitements qui ont une efficacité douteuse et des effets indésirables potentiellement graves, et qui menacent en outre d'absorber une part inacceptable des budgets de santé de plus en plus serrés.

## Sources spécifiques

- 1 Mahase E. FDA approves controversial Alzheimer's drug despite uncertainty over effectiveness. *BMJ*. 2021;373:n1462. doi: 10.1136/bmj.n1462
- 2 Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease. Scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety and futility. *JAMA*. 2021;325:1717-18. doi: 10.1001/jama.2021.3854
- 3 du Perron L. FDA laat aducanumab toch toe op de Amerikaanse markt. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2021;165:C4910. <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/fda-laait-aducanumab-toch-toe-op-amerikaanse-markt>

### 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.