Folia
Pharmacotherapeutica

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2022

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Rosuvastatine (et autres statines): ne perdez pas de vue la fonction rénale !

Selon une vaste étude observationnelle américaine, les recommandations posologiques pour la rosuvastatine en cas d'insuffisance rénale ne sont pas suffisamment respectées, ce qui peut entraîner de graves atteintes rénales.

Substitution par le pharmacien d'un médicament indisponible

Depuis juillet 2022, le pharmacien est autorisé à substituer un médicament en cas d'indisponibilité notifiée et publiée sur le site de l'AFMPS (pharmastatut.be), sans l'accord préalable du prescripteur. Il existe quelques exceptions.

De plus en plus d'enfants exposés à la mélatonine

Le nombre croissant d'enfants exposés à la mélatonine inquiète les experts du sommeil, notamment parce que la prise de mélatonine par l'enfant, sous forme de préparations en vente libre, reste souvent ignorée par ses soignants.

Arrêt progressif des antidépresseurs (Folia juin 2022): simplification des schémas d'arrêt

Les schémas d'arrêt progressif ont été simplifiés. Pour chaque antidépresseur, il existe désormais trois schémas : (1) décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle ; (2) arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants ; (3) arrêt progressif en présence de facteurs de risque constants. Ceci a permis de lever une contradiction dans nos schémas.

BON À SAVOIR

COVID-19 : l'EMA autorise des vaccins adaptés de Pfizer et Moderna

COVID-19 : campagne automnale pour le deuxième rappel contre la COVID-19 : groupes cibles prioritaires et infos pratiques

INFORMATIONS RÉCENTES: septembre 2022 : nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

Nouveautés en première ligne

- clindamycine ovules (Yenlip®)
- vaccins COVID-19 à ARNm adaptés contre Omicron BA.1 (Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼ et Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼)
- vaccin influenza à haute dose (Efluelda®▼)

Nouveautés en médecine spécialisée

- bimékizumab (Bimzelx®▼)
- ivacaftor + tezacaftor + élexacaftor (Kaftrio®▼)
- méropénem + vaborbactam (Vaborem®▼)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

- piracétam sol. inj. IV (Nootropil®)

Autres modifications

- Modifications de remboursement
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Ce mois-ci dans les Folia

La dose de certaines statines (dont la rosuvastatine) doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale. Des doses trop élevées sont régulièrement prescrites chez les patients insuffisants rénaux, ce qui peut entraîner des effets indésirables rénaux.
Nous avons simplifié les schémas proposés pour l'arrêt progressif d'un traitement par antidépresseurs (mise à jour de notre article des Folia de juin 2022).
Nous soulignons le nombre croissant de prises accidentelles de mélatonine par des enfants.
Ce numéro vous propose également trois points d'actualité : sur les vaccins « bivalents » récemment autorisés contre la COVID-19, sur la campagne automnale pour le deuxième rappel contre la COVID-19, ainsi que sur la procédure de substitution, par le pharmacien, de médicaments indisponibles.

Rosuvastatine (et autres statines): ne perdez pas de vue la fonction rénale !

S'il est assez bien connu que les statines ont des effets indésirables sur le foie et sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique, on sait moins que certaines statines ont également été associées à un risque accru d'effets indésirables sur les reins. Ces statines nécessitent un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale et sont même parfois contre-indiquées dans ce contexte (voir les symboles de reins affichés auprès des spécialités dans le Répertoire, et le tableau en bas de cet article). C'est notamment le cas de la **rosuvastatine**, comme vient le rappeler une vaste **étude observationnelle rétrospective américaine**, basée sur des données électroniques de patients.

Dans un groupe de patients ayant reçu une première prescription de rosuvastatine, un risque légèrement plus élevé d'effets indésirables rénaux (hématurie, protéinurie, mais aussi nécessité d'initier une dialyse) a été constaté au cours d'une période de suivi de 3,1 ans en moyenne, par rapport aux patients ayant reçu une première prescription d'atorvastatine. Ce risque semble augmenter avec la dose de rosuvastatine. Cette association entre la rosuvastatine et l'hématurie et la protéinurie était déjà connue au moment de l'introduction de la rosuvastatine, mais elle est maintenant confirmée pour la première fois par les résultats d'une étude post-commercialisation à grande échelle. En raison de sa conception observationnelle et rétrospective, cette étude ne permet pas d'établir une causalité.

Pour 1 186 patients dans cette étude (moins de 1% de l'ensemble des utilisateurs de rosuvastatine), la fonction rénale justifiait une réduction des doses (initiales) de rosuvastatine selon les recommandations de l'agence américaine des médicaments (FDA). Il est remarquable que 80% de ces patients se sont vus prescrire une dose (initiale) trop élevée de rosuvastatine. Pour 44% de ces patients la dose était même contre-indiquée en raison de l'insuffisance rénale.

Il n'existe pas de données à ce sujet dans le contexte belge, mais il est fort probable qu'en Belgique aussi, certains patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou sévère prennent une dose trop élevée de rosuvastatine. **Le CBIP rappelle donc l'importance de ne pas seulement cibler le LDL au moment d'instaurer ou d'assurer le suivi d'un traitement par statine, mais de penser à surveiller la fonction rénale et, si nécessaire, de réduire la dose de statine (voir le tableau en bas de cet article).**

Des ajustements de dose sont également recommandés pour la **pravastatine** et la **simvastatine** en cas d'insuffisance rénale, comme le signale le symbole des reins dans le Répertoire (voir tableau ci-dessous).

Tableau. Posologies des statines ajustées à la fonction rénale (basées sur les RCP, le Martindale, le *Farmacotherapeutisch Kompas* et le *British National Formulary*)

	Fonction rénale normale ou insuffisance rénale légère (ClCr > 60 ml/min)	Insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 60 ml/min)	Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min)
atorvastatine	10-80 mg p.j. en 1 prise	aucun ajustement posologique n'est nécessaire	aucun ajustement posologique n'est nécessaire
pravastatine	10-40 mg p.j. en 1 prise	dose initiale: 10 mg p.j. en 1 prise; augmentation de la dose uniquement sous surveillance médicale stricte	dose initiale: 10 mg p.j. en 1 prise; augmentation de la dose uniquement sous surveillance médicale stricte
rosuvastatine	5-40 mg p.j. en 1 prise	dose initiale: 5 mg p.j. en 1 prise dose maximale: 20 mg p.j. en 1 prise	contre-indiquée
simvastatine	10-40 mg p.j. en 1 prise	aucun ajustement posologique n'est nécessaire	toute dose supérieure à 10 mg p.j. doit être envisagée avec prudence et administrée avec précaution, en cas de besoin

: une réduction de la dose ou une contre-indication dans le RCP déjà à partir d'une insuffisance rénale modérée (à partir d'une clairance de créatinine égale ou inférieure à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale en général sans en préciser le degré de sévérité
: une réduction de la dose ou une contre-indication dans le RCP en cas d'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de créatinine de 15 à 30 ml/min)

Sources

- Shin JI, Fine DM, Sang Y, Surapaneni A, Dunning SC et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Jul 19; ASN.2022020135. Online ahead of print. doi: 10.1681/ASN.2022020135

Substitution par le pharmacien d'un médicament indisponible

Depuis juillet 2022, le pharmacien est autorisé à substituer un médicament en cas d'indisponibilité notifiée et publiée sur le site de l'AFMPS (pharmastatut.be), sans l'accord préalable du prescripteur. Il existe quelques exceptions.

Règles générales concernant la substitution

Pour rappel, la substitution était jusqu'à présent uniquement autorisée pour les traitements aigus avec antibiotiques et antimycosiques.[1] Dans ce cas, le pharmacien se doit de délivrer un des médicaments « les moins chers ». Sur le site Web du CBIP, les médicaments « les moins chers »[2] apparaissent sur un fond vert clair.
Le pharmacien sélectionne alors un médicament contenant la même substance active ou combinaison de substances actives, ayant le même dosage, le même mode d'administration et la même fréquence d'administration, à condition que le prix soit inférieur et que le prescripteur n'ait précisé aucune objection thérapeutique[3].

Nouveau : substitution en cas d'indisponibilité

Désormais, le pharmacien est autorisé à substituer un médicament en cas d'indisponibilité notifiée et publiée sur le site de l'AFMPS (pharmastatut.be)[4], sans l'accord préalable du prescripteur. Par « indisponibilité », on entend : les médicaments « temporairement indisponibles » (≤ 1 an) et les médicaments dont la commercialisation a été « interrompue » (indisponibilité > 1 an) ou « arrêtée » (termes utilisés sur le site pharmastatut.be). Cette possibilité de substitution se fonde sur une modification de la « Loi relative à la qualité de la pratique des soins de santé » [3] et sur l'arrêté royal du 03/07/22 (publié le 08/07/22) qui fixe les conditions de substitution en cas d'indisponibilité.[5]
Les règles de base de la substitution sont toujours d'application, c'est-à-dire que le pharmacien doit respecter la forme d'administration prescrite (en tenant compte des allergies possibles aux excipients), la dose prescrite et la taille du conditionnement. S'il existe plusieurs possibilités de substitution, les règles à respecter par le pharmacien sont identiques à celles qui sont d'application pour la substitution d'antibiotiques et d'antimycosiques (voir « plus d'infos »).

Il est également important de signaler qu'il existe une liste de médicaments pour lesquels une substitution en cas d'indisponibilité **est interdite sans l'accord préalable du prescripteur,** par exemple les médicaments à marge thérapeutique étroite. Il s'agit des médicaments signalés par la mention « no switch » ou « no DCI » sur le site Web du CBIP (au niveau de l'affichage « par groupe » ou du symbole). Pour la liste complète voir « plus d'infos ».

Post Scriptum

Dans la pratique, la substitution reste répandue dans d'autres cas, notamment suite à l'apparition de nombreux génériques et à la nécessité d'assurer la continuité des soins pharmaceutiques. Cette situation, légalement floue, n'est pas résolue par l'AR de juillet.

Sources spécifiques

1 AFMPS. Prescription en dénomination commune internationale (DCI) et substitution.
2 INAMI. Délivrer les médicaments « les moins chers » lors d'une prescription en DCI. Brochure (PDF): Délivrer le médicament le moins cher : prescrire en DCI - antibiotiques et antimycosiques
3 Belgiquelex.be. Loi relative à la qualité de la pratique des soins de santé
4 PharmaStatut. Disponibilité des médicaments> Médicaments indisponibles à usage humain.
5 Belgiquelex.be. 3 JUILLET 2022. Arrêté royal fixant les conditions et modalités de la substitution par le pharmacien en cas d'indisponibilité d'un médicament prescrit qui est délivré en officine ouverte au public

De plus en plus d'enfants exposés à la mélatonine

Aux États-Unis, de plus en plus d'enfants prennent des compléments alimentaires en vente libre (OTC) contenant de la mélatonine pour des problèmes de sommeil. Le fait que la mélatonine y soit seulement disponible sous forme de préparations en vente libre renforce l'idée qu'il s'agit d'une alternative tout à fait inoffensive aux somnifères classiques, dont les inconvénients sont bien connus. Les experts du sommeil s'inquiètent de l'utilisation croissante de mélatonine par les enfants, en particulier lorsque la mélatonine est utilisée de manière prolongée et/ou à forte posologie (> 5 mg/j). Les effets de la mélatonine sur le développement de l'enfant sont encore mal connus.[1]

Pour plus d'informations sur le profil d'efficacité et d'innocuité de la mélatonine chez les enfants souffrant d'insomnie, voir les Folia d'avril 2021.

Selon une étude récente des *Centers for Disease Control and Prevention*, les centres antipoisons américains ont constaté, au cours de la dernière décennie, une forte augmentation des appels concernant des enfants ayant ingéré de la mélatonine, sans exposition concomitante à d'autres agents (*single substance melatonin ingestion*) : de 8 337 appels en 2012 à 52 563 appels en 2021. Cette augmentation était principalement due à des ingestions accidentelles.[2,3]
La plupart des appels concernaient des enfants de 5 ans ou moins. Les enfants ne présentaient généralement aucun symptôme au moment de l'appel. Si des symptômes étaient signalés, ils étaient liés au système nerveux central dans plus de 80% des cas (sans autre précision) et étaient presque toujours légers et transitoires. Des effets indésirables plus graves ont été signalés dans plus de 4 500 (1,6%) cas d'exposition sur toute la période de suivi .

Sur les 27 795 enfants ayant reçu des soins médicaux, 4 097 enfants ont été hospitalisés, dont 287 en soins intensifs, et 5 enfants ont dû être placés sous ventilation assistée. Deux enfants (respectivement 3 et 13 mois) sont décédés à domicile. Les centres antipoisons n'ayant pas accès aux dossiers médicaux, il n'a pas été possible de déterminer si les hospitalisations et les décès pouvaient s'expliquer par les seuls effets de la mélatonine ou si d'autres facteurs ont joué un rôle.

D'après nos renseignements auprès du Centre antipoisons belge, 228 appels au total ont été enregistrés entre le 1er janvier 2018 et le 31 juillet 2022, concernant l'exposition à la mélatonine sous forme de médicament ou de complément alimentaire (sans exposition concomitante à d'autres agents) dans la tranche d'âge de 0 à 14 ans. Le nombre d'expositions a doublé, passant de 27 en 2018 à 57 en 2021 (déjà 35 expositions au premier semestre 2022).
Huit expositions à la mélatonine (3%) ont reçu un *Poisoning Severity Score* de trois, ce qui signifie qu'il y avait des symptômes graves et/ou un renvoi immédiat à l'hôpital/aux urgences.[4] Il n'est pas possible de se prononcer sur une éventuelle relation causale avec la mélatonine, en raison du manque d'informations médicales sur ces cas.

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) déconseille l'utilisation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine chez les enfants de moins de 12 ans, en se fondant sur le principe de précaution. Leur emballage doit comporter des avertissements appropriés et leur présentation ne doit pas cibler la consommation par ce groupe d'âge (https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/Zone_grise/avis).

Outre les compléments alimentaires à la mélatonine en vente libre, quelques médicaments à base de mélatonine à courte durée d'action sont également disponibles sans ordonnance en Belgique. Ils ont pour seule indication le décalage horaire chez l'adulte et sont disponibles en doses de 3 mg ou 5 mg. Le médicament à base de mélatonine 2 mg à action prolongée est disponible uniquement sur ordonnance dans l'indication « insomnie » chez le sujet âgé de plus de 55 ans. Pour plus d'informations sur la distinction entre compléments alimentaires versus médicaments, voir les Folia d'avril 2021.

Commentaire du CBIP

Il est probable que la large disponibilité de la mélatonine contribue au nombre croissant d'expositions chez les enfants rapporté par le Centre antipoisons belge. Les nombreux compléments alimentaires et

spécialités pour le décalage horaire n'étant pas soumis à prescription, la consommation de la mélatonine reste une zone d'ombre pour les soignants et les autorités de contrôle. En particulier la consommation chronique est problématique chez les enfants, parce que nous en ignorons l'impact sur leur développement.

Tout médecin ou pharmacien qui prescrit ou délivre une préparation contenant de la mélatonine à un adulte, fait bien de lui signaler qu'il ne doit pas transmettre la préparation à ses enfants et qu'il doit la conserver hors de leur portée. Toute suspicion d'effet indésirable lié à la mélatonine peut être signalé sur www.notifieruneffetindesirable.be.

Sources

1 Kuehn BM. Climbing melatonin use for insomnia raises safety concerns. JAMA. 2022; 328(7):605-607. doi: 10.1001/jama.2022.11506

2 Kuehn BM. Young children increasingly ingest melatonin, with serious outcomes. JAMA. 2022; 328(2):123. doi: 10.1001/jama.2022.11156

3 Lelak K, Vohra V, Neuman MI, Toce MS, Sethuraman U. Pediatric melatonin ingestions – United States, 2012-2021. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report 2022;71:725-9

4 Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, de Pronczuk Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1998;36:205-213. doi: 10.3109/15563659809028940.

Arrêt progressif des antidépresseurs (Folia juin 2022): simplification des schémas d'arrêt

Dans l'article Arrêt progressif des antidépresseurs: lignes directrices des Folia de juin 2022, nous proposons quelques schémas concrets pour l'arrêt progressif de plusieurs antidépresseurs. **Nous avons simplifié ces schémas, sans modifier les différents paliers de décroissance posologique.** Pour **chaque antidépresseur**, il existe désormais **trois schémas** :

- Schéma 1 : décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle ;
- Schéma 2 « rapide » : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants ;
- Schéma 3 « lent » : arrêt progressif en présence de facteurs de risque constants.

Dans l'article Folia, le texte du chapitre « Bon usage des schémas d'arrêt » a également été mis à jour.

Pourquoi avons-nous décidé de simplifier les schémas d'arrêt ?
Il y avait une contradiction dans nos schémas qui sont basés sur le document multidisciplinaire "Afbouwen SSRI's & SNRI's" (compilé par plusieurs organisations des Pays-Bas, dont le KNMP). Chez les patients recevant une posologie supérieure à la posologie habituelle au début du processus d'arrêt progressif, les schémas d'arrêt progressif « rapide » et « lent » étaient proposés comme des options équivalentes. Or, une posologie supérieure à la posologie habituelle est un « facteur de risque constant » (voir l'article Folia pour plus d'explications), ce qui justifie a priori de suivre le schéma d'arrêt progressif « lent ». Dans nos schémas adaptés, nous recommandons désormais clairement le schéma « lent » pour ces patients. Ce n'est qu'en concertation avec le patient, et s'il accepte d'éventuels symptômes de sevrage, que le schéma « rapide » peut être envisagé. Dans notre article révisé, un schéma spécifique est proposé pour la décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle. Les deux autres schémas, « rapide » et « lent », commencent chacun à la posologie habituelle. Cet ajustement a été réalisé après concertation avec l'un des auteurs du document multidisciplinaire (KNMP) et la rédaction du CBIP.

Bon à savoir

COVID-19 : l'EMA autorise des vaccins adaptés de Pfizer et Moderna

Un vaccin adapté contre la COVID-19 de Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1®) et un vaccin adapté contre la COVID-19 de Moderna (Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®) ont été autorisés le 1er septembre par l'EMA, l'Agence européenne des médicaments. [1-3] Les vaccins adaptés sont des vaccins "bivalents" : ils contiennent de l'ARNm codant pour la protéine Spike du virus d'origine SARS-CoV-2 + de l'ARNm codant pour la protéine Spike du sous-variant Omicron BA.1.

Les deux vaccins adaptés ont comme indication dans le RCP l'utilisation comme dose de rappel (donc après une primovaccination contre la COVID-19) à partir de l'âge de 12 ans, avec un intervalle d'au moins 3 mois après la dernière dose d'un vaccin contre la COVID-19 (synthèse du RCP). [1-3]

- **Preuves d'efficacité** [1-3]
  - Seules des **données au sujet de l'immunogénicité** (dosage des anticorps) sont disponibles, provenant d'études incluant des **sujets de 18 ans et plus**, à qui le vaccin adapté a été administré comme **deuxième dose de rappel** (les personnes incluses avaient donc reçu auparavant 2 doses + une dose de rappel de Comirnaty® ou Spikevax®). Pour l'heure, aucune donnée n'est disponible, pour les vaccins adaptés, concernant leur degré de protection contre une infection au coronavirus ou contre l'hospitalisation, la morbidité ou la mortalité liées à la COVID-19.
  - La réponse **immunitaire contre le coronavirus d'origine** La réponse **immunitaire contre le sous-variant Omicron BA.1** était plus importante avec le vaccin adapté qu'avec le vaccin d'origine.
  - L'utilisation du vaccin adapté chez les **adolescents (12 – 17 ans)** repose sur l'extrapolation des données d'immunogénicité chez les sujets de 18 ans et plus, et sur l'observation avec les vaccins originaux que la réponse immunitaire chez les sujets de 12 à 17 ans était au moins aussi importante que chez les adultes.
- **Effets indésirables** [1-3]
  - Dans les études d'immunogénicité, les effets indésirables des vaccins adaptés étaient comparables à ceux des vaccins originaux. Il s'agit en l'occurrence des effets indésirables à court terme, observés dans des études avec un nombre limité de patients.

Commentaires du CBIP

- Les vaccins bivalents annoncés ici seront utilisés pour la campagne de rappel de vaccination contre la COVID-19 cet automne. Lors de l'utilisation à grande échelle, il importe de collecter les données au sujet de l'efficacité clinique et des effets indésirables.
  - En ce qui concerne l'efficacité, il s'agit de vérifier si les vaccins adaptés protègent contre la morbidité et la mortalité par les variants circulant actuellement [pour l'instant surtout Omicron BA.5 (Sciensano > Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 26/08/22) et les variants éventuels qui apparaîtront dans le futur. Une réponse immunitaire contre les sous-variants Omicron BA.4/BA.5 a été observée avec les vaccins adaptés, mais elle était plus faible que celle contre le sous-variant Omicron BA.1 [4] : on n'en connaît pas la signification en termes de protection clinique.
  - En ce qui concerne les effets indésirables, il importe de suivre les effets indésirables rares (en particulier les myocardites et les péricardites) [voir les Folia de septembre 2022 pour les connaissances actuelles au sujet du risque de myocardite et de péricardite après un vaccin COVID-19 à ARNm].
- D'autres vaccins adaptés (ciblant le coronavirus d'origine + les sous-variants Omicron BA.4/BA.5) sont actuellement en cours d'évaluation par l'EMA. [1] La FDA américaine a déjà autorisé récemment les vaccins adaptés de Pfizer et de Moderna contre le coronavirus d'origine + les sous-variants BA.4/BA.5. La FDA a autorisé ces vaccins sur la base des données cliniques obtenues avec le vaccin original, des données d'immunogénicité obtenues avec le vaccin bivalent contre le virus d'origine + le sous-variant Omicron BA.1, et des données précliniques obtenues avec le vaccin bivalent contre le virus d'origine + les sous-variants Omicron BA.4/5 (FDA, 31/08/22).

Sources spécifiques

1. EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU.News (01/09/22).
2. EPAR Comirnaty®. Voir également le RCP (p. 72 et suivantes)(dernière consultation le 12/09/22).
3. EPAR Spikevax®. Voir également le RCP (en anglais, p. 22 et suivantes)(dernière consultation le 12/09/22).
4. GOV.UK. The Green Book. COVID-19: the green book, chapter 14a (last updated : 05/09/22)

Bon à savoir

COVID-19 : campagne automnale pour le deuxième rappel contre la COVID-19 : groupes cibles prioritaires et infos pratiques

Le 12 septembre, une campagne de vaccination automnale a été lancée en vue d'administrer la **deuxième vaccination de rappel contre la Covid-19**. Les vaccins bivalents ciblant la souche originale + Omicron BA. 1 seront utilisés : Comirnaty Original/Omicron BA.1® (Pfizer) et Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1® (Moderna). Pour en savoir un peu plus sur ces vaccins bivalents, lisez notre communiqué Bon à savoir du 12/09/22.
[**Note**. Un autre vaccin bivalent, ciblant la souche originale + les variants Omicron BA. 4 et BA.5, a récemment été autorisé au niveau européen (EMA, 12/09/22) : Comirnaty Original/Omicron BA.4-5® (Pfizer). Ce vaccin n'est pas disponible en Belgique pour le moment (communication avec l'AFMPS, situation au 19/09/22)].

Le deuxième rappel vise prioritairement certains groupes à risque.
Le **Conseil supérieur de la santé**, dans son avis de juillet 2022 (Avis 9724, 06/07/22) recommande un deuxième rappel en priorité pour :

1. les personnes à haut risque de forme grave ou de décès lié à la COVID-19 : personnes de 65 ans et plus, personnes séjournant en institution, personnes immunodéprimées, personnes présentant des comorbidités (par exemple, maladies pulmonaires et cardiaques chroniques, diabète), femmes enceintes,
2. tout le personnel de l'ensemble du secteur des soins de santé,
3. les personnes vivant sous le même toit qu'une personne décrite au point 1 (vaccination « cocoon »).

Le CSS recommande un intervalle d'au moins 3 mois, et idéalement de 6 mois, entre le premier et le deuxième rappel.

Suite aux questions qui nous ont été posées à ce sujet, nous vous proposons ici quelques **informations pratiques et liens utiles** concernant la campagne d'automne de deuxième rappel.

- **Bruxelles et Wallonie**
  - Les rappels peuvent être administrés dans un **centre de vaccination**, dans **certaines maisons médicales / centres médicaux,** au **cabinet des médecins généralistes volontaires** et dans **certaines pharmacies** : voir **coronavirus.brussels (où se faire vacciner à Bruxelles)** (Bruxelles) ou **jemevaccine.be (lieux et horaires de vaccination)** (Wallonie) pour connaître les lieux de vaccination. Sous la supervision d'un médecin, les infirmiers·ères peuvent également vacciner, ainsi que les sages-femmes diplômées avant le 01/10/2018.
  - Les **pharmaciens** ne peuvent vacciner que sous certaines conditions, notamment après avoir suivi une formation (vaccination et réanimation) et après autorisation de l'AVIQ.
  - **Groupes cibles. Priorité aux** personnes de 65 ans et plus, aux résidents des maisons de repos et de soins, au personnel soignant et aux personnes immunodéprimées de 18 ans et plus. Les femmes enceintes sont également fortement encouragées à recevoir une vaccination de rappel. **Ensuite : les** personnes âgées de 50 à 64 ans, par ordre d'âge décroissant. Les personnes de 18 à 49 ans ne reçoivent pas d'invitation, mais peuvent s'inscrire de leur propre initiative à la vaccination par le biais de la plateforme QVAX. Dans le groupe des 18-64 ans, les personnes présentant des facteurs de risque, tels que l'obésité et autres pathologies sous-jacentes, sont particulièrement encouragées à se faire vacciner.
  - **Plus d'informations** via :
    - Wallonie : AVIQ : Vaccination Covid-19 : informations à destination des professionnels, apb.be (Wallonie, FAQ campagne de vaccination automnale en région Wallonne, dernière mise à jour 20/09/22), apb.be (Wallonie, vaccination en pharmacie, 20/09/22).
    - Bruxelles : coronavirus.brussels (vaccination Covid-19), apb.be (Bruxelles, vaccination dans l'officine à Bruxelles, 18/03/22).
- **Flandre**

- Les rappels de vaccination sont tous effectués via les **centres de vaccination**.
- **Groupes cibles**. **Priorité** aux personnes de 65 ans et plus, aux résidents des maison de repos et de soins, aux personnes atteintes d'un trouble immunitaire (à partir de 12 ans) et au personnel soignant (y compris les stagiaires mineurs des services de soins). **Suivies de** toutes les personnes de 18 à 59 ans, par âge décroissant. Au sein de ce groupe de 18-59 ans, l'agence régionale des soins de santé *Agentschap Zorg en Gezondheid* recommande vivement la vaccination chez les femmes enceintes, les cohabitants des groupes vulnérables et les personnes présentant des facteurs de risque, tels que l'obésité et autres pathologies sous-jacentes.
- **Plus d'informations** sur laatjevaccineren.be (COVID-19).

Informations récentes septembre 2022 : nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- clindamycine ovules
- vaccins COVID-19 à ARNm adaptés contre Omicron BA.1
- vaccin influenza à haute dose

Nouveautés en médecine spécialisée
- bimékizumab
- ivacaftor + tezacaftor + élexacaftor
- méropénem + vaborbactam

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- piracétam injectable

Autres modifications
- Modifications de remboursement : atorvastatine + ézétimibe
- 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).
▼ : 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 de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois de septembre 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 30 août. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois d'octobre.

Nouveautés en première ligne

clindamycine ovules (Yenlip®)

La **clindamycine** est maintenant commercialisée sous forme **d'ovules à administration intravaginale** (**Yenlip®**, chapitre 6.1.2). Elle a pour indication le traitement de la **vaginose bactérienne** (synthèse du RCP). La clindamycine existait déjà sous forme de crème vaginale.
Le profil d'innocuité est identique à celui de la clindamycine en crème.
Commentaire du CBIP :
Selon la BAPCOC, le métronidazole par voie vaginale ou orale ainsi que la clindamycine par voie vaginale sont des options équivalentes en cas de vaginose bactérienne (la BAPCOC ne mentionne pour l'instant la clindamycine que sous forme de crème). La clindamycine, sous forme d'ovules ou de crème, n'est **pas remboursée** et est beaucoup **plus coûteuse** que le métronidazole par voie orale ou vaginale.

Posologie: 1 ovule par voie vaginale au coucher pendant 3 jours

Coût : 25,97€ pour un traitement de 3 jours (coût similaire à un traitement de 7 jours par crème vaginale)

vaccins COVID-19 à ARNm adaptés contre Omicron BA.1 (Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼ et Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼)

Des **vaccins adaptés contre la COVID-19** de Pfizer (**Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼**, chapitre 12.1.1.15.) et de Moderna (**Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼**, chapitre 12.1.1.15.) ont été approuvés le 1er septembre par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).[2-4] Ces vaccins adaptés sont « **bivalents** » : ils contiennent de l'ARNm codant pour la protéine Spike du virus **SARS-CoV-2 original**, et de l'ARNm codant pour la protéine Spike du sous-variant **Omicron BA.1**. Les deux vaccins ont comme indication **l'utilisation comme dose booster** (après une primovaccination

COVID-19) à partir de l'âge de 12 ans, avec un intervalle de minimum 3 mois après la dernière dose de vaccin COVID-19 (synthèse du RCP).[2-4]
Ces vaccins adaptés apportent une **plus grande réponse immunitaire contre le variant Omicron BA.1** que les vaccins originaux. L'utilisation à grande échelle de cette dose booster impose un**suivi de l'efficacité clinique** (sur la morbi-mortalité causée par les variants actuellement en circulation) **et de la sécurité** (en particulier les myocardites et péricardites). Pour plus d'informations, voir Bon à Savoir du 12 septembre 2022.

vaccin influenza à haute dose (Efluelda®▼)

Un **vaccin quadrivalent à haute dose contre l'influenza** (contenant 60 µg d'antigène par souche grippale, **Efluelda®**, chapitre 12.1.1.5.1) est commercialisé pour la saison 2022-2023. Il a pour indication l'immunisation des personnes à partir de l'âge de 60 ans en **prévention de la grippe** (synthèse du RCP). Ce vaccin a été évalué dans le Folia de mars 2022.
Il n'est pas prouvé que le vaccin à haute dose offre une meilleure protection que les vaccins à dose standard contre les complications sévères de la grippe. Les effets indésirables habituels locaux et systémiques sont un peu plus fréquents qu'avec les vaccins à dose standard.[5]
Le **Conseil Supérieur de la Santé**, dans son avis pour la saison 2022-2023, ne marque **pas de préférence pour un vaccin en particulier**. Voir aussi l'avis du CBIP sur les vaccins antigrippaux de la saison 2022-2023.
Le vaccin à haute dose est **plus coûteux** que les vaccins à dose standard, aussi bien pour la communauté que pour le patient. Il n'est remboursé que s'il est prescrit par un médecin pour les personnes à partir de 65 ans en établissement de soins résidentiels ou un autre type d'institution. Il n'est pas remboursé s'il est prescrit par un pharmacien.
Si le médecin prescrit en DCI « vaccin antigrippal », le pharmacien ne pourra délivrer qu'un des vaccins à dose standard.

Posologie : 1 injection intradeltoïdienne

Coût : 43,43€ remboursé en b !

Nouveautés en médecine spécialisée

bimékizumab (Bimzelx®▼)

Le bimékizumab (**Bimzelx®▼**, chapitre 12.3.2.2.7) est, comme le brodalumab, l'ixékizumab et le sécukinumab, un inhibiteur de l'interleukine 17 (IL-17). Ils inhibent tous l'IL-17A, et le bimékizumab inhibe aussi l'IL-17F. Il a pour indication le traitement de l'adulte atteint de **psoriasis en plaques modéré à sévère** nécessitant un traitement systémique (synthèse du RCP). Il s'administre par voie sous-cutanée.
Son profil de sécurité est celui des inhibiteurs de l'IL-17.
Commentaire du CBIP
Le bimékizumab représente une **option supplémentaire** pour le traitement systémique des adultes atteints de psoriasis ne répondant pas au traitement topique et systémique classique. Il semble **plus efficace que certains traitements** inhibiteurs du TNF ou inhibiteurs d'interleukines. Comme ces immunomodulateurs, il peut exposer à un risque **d'effets indésirables potentiellement graves** : réactions allergiques, infections, suspicion de tumeurs malignes, avec de plus la possibilité d'effets indésirables cardiovasculaires.

Posologie : 2 injections SC de 160 mg/ml toutes les 4 semaines pendant 16 semaines puis toutes les 8 semaines

Coût : 1859,61€ pour 2 injections de 160 mg/ml, remboursé en b !

ivacaftor + tezacaftor + élexacaftor (Kaftrio®▼)

L'association ivacaftor + tezacaftor + élexacaftor (Kaftrio® ▼, chapitre 20.3, médicament orphelin, délivrance hospitalière), en association avec l'ivacaftor, a pour indication le traitement des patients atteints de **mucoviscidose** âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, synthèse du RCP). La mutation F508del du gène CFTR est présente chez environ 90% des patients atteints de mucoviscidose.
L'ivacaftor était déjà commercialisé en monopréparation et en association avec le tezacaftor ou le lumacaftor. L'élexacaftor est un nouveau principe actif, « correcteur » de la protéine CFTR (comme le tezacaftor et le lumacaftor).
Pour plus d'infos sur la mucoviscidose et les médicaments utilisés comme traitements de base ciblant la protéine CFTR en fonction du profil génétique, voir article ivacaftor « 5 ans plus tard » dans le Folia de juillet 2020.
Le profil de sécurité est similaire à celui de la bithérapie ivacaftor + tezacaftor.
Commentaire du CBIP
La trithérapie ivacaftor + eléxacaftor + tezacaftor est **efficace** sur des critères cliniques et élargit le spectre de traitement pour un grand nombre de patients atteints de mucoviscidose. Il s'agit cependant encore de **données à court terme**. L'efficacité et le profil d'innocuité à plus long terme doivent encore être précisés.

Posologie : dosage en fonction de l'âge et du poids (voir RCP), en 1 prise le matin avec un repas riche en graisses

Coût : 10 408€ pour 56 co, remboursé en a !

méropénem + vaborbactam (Vaborem®▼)

L'association méropénem + vaborbactam (Vaborem®▼, chapitre 11.1.1.3, usage hospitalier) a pour indication le traitement par voie intraveineuse des **infections** des voies urinaires **compliquées**, intra-abdominales compliquées, et des pneumonies nosocomiales chez l'adulte (synthèse du RCP).
Le méropénem est une carbapénème déjà utilisée en monothérapie, et le vaborbactam est un inhibiteur de carbapénèmases de classe A et C.
Son spectre et son profil d'innocuité son ceux des carbapénèmes.[14]
Afin de limiter le risque d'apparition de résistances, l'association méropénem + vaborbactam est proposée dans certaines sources comme une **solution de dernier recours** en cas d'infection sévère par une bactérie résistante aux carbapénèmes, après réalisation d'un antibiogramme.[15-17]

Coût : 398€ pour 6 flacons, remboursé en b

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique
- les arrêts de commercialisation
- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle :
La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

piracétam sol. inj. IV (Nootropil®)

Le piracétam en solution pour injection intraveineuse (Nootropil®), est retiré du marché.
Seule la forme orale reste disponible. Il n'est pas prouvé que le piracétam ait un effet cliniquement pertinent (voir chapitre 1.10).

Autres modifications

Modifications de remboursement

atorvastatine + ézétimibe (Atozet®)

Comme c'est déjà le cas pour les autres associations à base de statine et d'ézétimibe, le **remboursement en catégorie « b » de l'association à base d'atorvastatine et d'ézétimibe (Atozet®) n'est plus soumis à l'autorisation du médecin-conseil**.
Une autorisation est encore nécessaire pour un remboursement en catégorie « a » en cas d'hypercholestérolémie familiale.
On ne dispose pas de données sur un éventuel bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à l'atorvastatine en prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire [voir 1.12.10].

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le tralokinumab (Adtralza®▼) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le teclistamab**,** non encore commercialisé, a été approuvé 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 : tralokinumab, teclistamab.

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 le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 1er septembre 2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 1er septembre 2022
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis. Consulté la dernière fois le 1er septembre 2022

Sources spécifiques

1 Yenlip®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EUNews (01/09/22)
3 EPAR Comirnaty®. Voir aussi RCP (en anglais, p. 65 et suivantes)(version du 06/09/22)
4 EPAR Spikevax®. Voir aussi RCP (en anglais, p. 22 et suivantes)(version du 06/09/22)
5 Efluelda®-Résumé des Caractéristiques du Produit
6 Bimekizumab. Aust Prescr 2022;45:132–3. https://doi.org/10.18773/ austprescr.2022.038
7 Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance . Published: 1 September 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta723
8 Bimzelx®- Résumé des Caractéristiques du Produit
9 Ivacaftor + tézacaftor + élexacaftor (Kaftrio°) et mucoviscidose avec au moins une mutation deltaF508. Moins de symptômes respiratoires à court terme. Rev Prescrire 2021 ; 41 (458) : 885-889
10 Aust Prescr 2021;44:137–8. https://doi.org/10.18773/ austprescr.2021.031
11 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) for Cystic Fibrosis. Med Lett Drugs Ther. 2020 Jan 13;62(1589):5-7
12 Elexacaftor Added to Current Therapies Provides Benefit for Most Patients with Cystic Fibrosis. F. Bruder Stapleton, MD,

reviewing Middleton PG et al. N Engl J Med 2019 Oct 31 Heijerman HGM et al. Lancet 2019 Oct 31. NEJM November 5, 2019

13 Kaftrio®- Résumé des Caractéristiques du Produit

14 Vaborem®- Résumé des Caractéristiques du Produit

15 Méropénem + vaborbactam - Vaborem°. Infections graves : un recours en cas de résistance aux carbapénèmes. Rev Prescrire 2020 ; 40 (443) : 648-650

16 Meropenem/Vaborbactam (Vabomere) for Complicated Urinary Tract Infection (Méropénem/vaborbactame (Vabomere) contre les infections urinaires compliquées). Med Lett Drugs Ther. 2018 Jun 18;60(1549):103-5

17 Antimicrobial prescribing: meropenem with vaborbactam. Evidence summary Published: 20 November 2019. www.nice.org.uk/guidance/es21

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.