

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2024

FOCUS

Allongement de l'intervalle QT en pratique - Messages clés

Quels sont les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ? Quelles mesures de précautions puis-je prendre ? Trouvez la réponse à vos questions dans cet article !

Le point sur deux trithérapies en pneumologie, 5 ans après leur commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation: Les trithérapies pourraient légèrement diminuer les exacerbations dans une population limitée de patients avec BPCO (Trimbow® et Trelegy®) ou asthme (Trimbow®) comparé à une bithérapie.

Le point sur les antiviraux contre l'hépatite C, Maviret® et Vosevi®, 5 ans après leur commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation: Il n'y a pas de nouvelles données depuis notre article Folia à ce sujet, en avril 2023. Les antiviraux à action directe ont prouvé leur efficacité dans l'élimination du virus de l'hépatite C et pourraient aussi réduire l'incidence de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS



Arrêts de commercialisation

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Remboursements

- atogépant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)



Arrêts de remboursement

- tasonermine (Beromun®)

Allongement de l'intervalle QT en pratique - Messages clés

L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner des torsades de pointes dont l'issue peut être fatale. C'est la raison pour laquelle on accorde beaucoup d'attention à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments. *On parle d'un intervalle QT long lorsque la valeur du QTc est > 450 ms (homme) ou > 460 ms (femme).*

Ces torsades de pointes ne surviennent pas systématiquement après la prise d'un médicament allongeant l'intervalle QT. Le risque varie en fonction de la combinaison des médicaments qui allongent l'intervalle QT et de la présence de facteurs de risque tels que des troubles électrolytiques et des cardiopathies. L'administration d'un médicament pouvant allonger l'intervalle QT chez des patients présentant plusieurs facteurs de risque est donc à éviter.

Introduction

Cet article est une mise à jour de notre article Folia de novembre 2012. Le but de cet article est de faire un rappel concernant l'allongement de l'intervalle QT signalé dans la pratique mais dont la pertinence clinique et la prise en charge sont peu connues. L'accent est mis sur la gestion de ce risque dans la pratique.

Pour rappel, la fréquence cardiaque doit être prise en compte lors de l'interprétation de l'intervalle QT. On utilise donc la valeur QTc qui est la valeur corrigée à 60 battements par minutes. Ces valeurs sont généralement calculées automatiquement.

Il existe encore beaucoup d'incertitudes concernant l'impact de l'allongement de l'intervalle QT : les données disponibles sont issues de rapports de cas et de petites études observationnelles. L'incidence des torsades de pointes induites par des médicaments est méconnue dans la population générale.¹

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes

Les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sont les suivants: ^{1, 2, 3}

- **Age > 65 ans ;**
- **Sexe féminin ;**
- **Cardiopathies:** insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré ;
- **Troubles électrolytiques :** hypokaliémie, hypomagnésémie et moins souvent hypocalcémies. Il est important de rappeler que ces troubles électrolytiques peuvent être liées à la prise de médicaments (diurétiques, laxatifs...) ou à des diarrhées, des vomissements ou une affection hépatique ou rénale.
- **Maladie thyroïdienne ;**
- **Utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT ;**
- **Syndrome du QT long congénital ou antécédents** familiaux évocateurs d'allongement de l'intervalle QT.

Médicaments pour lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu

Dans le tableau ci-dessous figurent les médicaments qui sont associés à un risque démontré d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes (Tdp). La liste se base principalement sur la liste "Known risk of Tdp" sur le site Web de CredibleMeds® ainsi que sur la liste "High risk" dans Stockley's Drug Interactions. Pour les médicaments portant le symbole ▼ ainsi que pour les médicaments présents uniquement sur le marché belge, le RCP est utilisé.

Les médicaments pour lesquels est mentionné un "risque potentiel" dans le tableau sont des médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT, mais dont l'impact clinique est moins clair. Pour nombre de médicaments, il manque les données nécessaires pour évaluer le risque

d'allongement de l'intervalle QT, ces médicaments n'ont pas été inclus dans ce tableau. Ce n'est pas parce qu'un médicament ne figure pas dans ce tableau que tout risque d'allongement de l'intervalle QT peut nécessairement être exclu.

Système cardiovasculaire
<i>Amiodarone (rarement)</i>
<i>Cibenzoline</i>
<i>Disopyramide</i>
<i>Flécaïnide</i>
<i>Ranolazine</i>
<i>Sotalol</i>
<i>Vernakalant</i>
Système digestif
<i>Dompéridone (surtout à doses > 30 mg par jour)</i>
<i>Ondansétron (surtout à doses élevées par voie i.v.); risque potentiel aussi pour les autres antagonistes 5HT3</i>
Système hormonal
<i>Tertipressine</i>
Douleur et fièvre
<i>Méthadone</i>
Pathologies ostéo-articulaires
<i>Hydroxychloroquine</i>
Système nerveux

Antipsychotiques :

- Dropéridol
- Halopéridol
- Lévomépromazine
- Pimozide
- Sertindol
- Sulpiride

Antidépresseurs :

- Escitalopram
- Citalopram

Médicaments du TDAH et de la narcolepsie :

- Guanfacine
- Pitolisant

Maladie d'Alzheimer :

- Donépézil
- Galantamine (risque potentiel)

Macrolides :

- Azithromycine
- Clarithromycine
- Erythromycine
- Roxithromycine

Quinolones :

- Ciprofloxacine
- Lévofloxacine
- Moxifloxacine
- Norfloxacine (risque potentiel)
- Ofloxacine (risque potentiel)

BédaquilineDérives azoliques :

- Fluconazole
- Itraconazole (risque potentiel)
- Posaconazole (risque potentiel)
- Voriconazole (risque potentiel)

Antipaludéens :

- Artéméther + luméfantrin
- Arténimol + pipéraquline
- Quinine

PentamidineAntirétroviraux contre le VIH :

- Atazanavir (risque potentiel)
- Fostemsavir (risque potentiel)
- Lopinavir (risque potentiel)
- Rilpivirine (risque potentiel)
- Associations de ces substances (risque potentiel)

Voir aussi : <https://www.hiv-druginteractions.org/>

Immunité

Hydroxyzine

Pour les médicaments biologiques les plus récents, le risque n'a pas encore été évalué par nos sources (voir RCP).

Médicaments antitumoraux

Dérivés du platine :

- Oxaliplatine

Anticorps monoclonaux :

- inotuzumab ozogamicine

Antitumoraux divers :

- Anagrélide
- Arsenic trioxyde
- Panobinostat

Inhibiteurs de protéines kinases : bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour l'asciminib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le giltéritinib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib.

Pour les médicaments antitumoraux les plus récents, le risque n'a pas encore été évalué par nos sources (voir RCP).

Anesthésie

Propofol

Autres

Cocaïne

Situations à risque et exemples

- Le risque de survenue de torsades de pointes augmente avec la **dose**, une augmentation trop rapide des doses, ou des concentrations plasmatiques élevées (p.ex. perfusions trop rapides). Ce risque régresse souvent lors de la diminution de la dose, et est généralement réversible à l'arrêt du traitement.¹
- Association de **plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT** ; ^{1,4}

Exemples :

- Un patient sous traitement chronique par flécaïnide, s'est vu prescrire de l'azithromycine pour une pneumonie atypique.
- Un patient souffre d'un stress post-traumatique, qui est pris en charge par des séances de psychothérapies, et un traitement à l'escitalopram 10 mg. Lors d'une consultation, son médecin généraliste a diagnostiqué une pyélonéphrite. Un traitement par ciprofloxacine 500mg 2x par jour pendant 14 jours est instauré.

Il s'agit ici de deux situations à risque car on associe deux médicaments qui prolongent l'intervalle QT et sont clairement associés à un risque connu de torsades de pointes.

- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament, un aliment ou un complément alimentaire ralentissant son métabolisme (inhibiteur)** ; ^{1,4}

Exemple :

- Consommation de clarithromycine en combinaison avec du jus de pamplemousse.

- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui entraîne des troubles électrolytiques** (p.ex. un diurétique).

Exemple :

- Un patient souffrant de vomissements a reçu une prescription pour de la dompéridone. Ce patient prend habituellement de la chlorthalidone pour son hypertension.

- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament bradycardisant** (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer). Les β -bloquants (à l'exception du sotalol), le diltiazem et le vérapamil ne posent probablement pas de problème dans ce cadre, malgré leur effet bradycardisant.¹

Mesures de précaution et exemples

- Eviter la prescription de médicaments qui allongement l'intervalle QT : si plusieurs alternatives sont possibles, choisir le médicament qui n'allonge pas l'intervalle QT.

- Si possible, **corriger les facteurs de risque** avant de commencer le traitement et les surveiller par la suite.¹
- La réalisation systématique d'un ECG lors de l'instauration d'un médicament allongeant l'intervalle QT n'est pas réaliste. Cependant, il est préférable de prévoir un **ECG avant et pendant le traitement chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque.**^{1,2,4}



Il n'existe pas de définition unanime de l'allongement de l'intervalle QT. Cependant, de nombreuses études ont montré que les patients présentant un QTc \geq 500 ms, ou se trouve augmenté de plus de 60 ms par rapport à un précédent ECG, sont considérés comme à haut risque de torsades de pointes et de mort subite.^{1,2,4}

- Bien que l'allongement de l'intervalle QT soit généralement asymptomatique, il existe un risque de développer des torsades de pointes. Il est donc important de **rappeler aux patients les signaux d'alarmes** de torsades de pointes en cas de prescription à risque : palpitations, étourdissements, vertiges, syncopes, convulsions généralisées confondues avec des crises épileptiques, essoufflement passager, etc...^{1,4} Lorsque de tels symptômes se manifestent, il convient d'arrêter le médicament incriminé, de contrôler l'ECG et de corriger les facteurs de risque sous-jacents éventuels (hypokaliémie, bradycardie...).
- Lorsqu'on constate que l'intervalle QTc est allongé, mais inférieur à 500ms, **prévoir une alternative ou réduire la dose du médicament suspecté.**¹
- Quand **l'intervalle dépasse 500 millisecondes, le médicament incriminé sera de préférence arrêté.**



La définition d'un intervalle QTc allongé varie mais il est généralement admis qu'un intervalle dépassant 500 ms entraîne un risque élevé de torsades de pointes.

Résumé

Cliquez ici pour télécharger fiche récapitulative.

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes
<ul style="list-style-type: none"> • Age > 65 ans ; • Sexe féminin ; • Cardiopathies: insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré ; • Troubles électrolytiques : hypokaliémie, hypomagnésémie et moins souvent hypocalcémies. • Maladie thyroïdienne ; • Utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT ; • Syndrome du QT long congénital ou antécédents familiaux évocateurs d'allongement de l'intervalle QT.
Situations à risque
<ul style="list-style-type: none"> • Risque augmenté avec la dose, des concentrations plasmatiques élevées ou une augmentation trop rapide des doses du médicament allongeant l'intervalle QT ; • Associations de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT ; • Association d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament/produit ralentissant son métabolisme ; • Association d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui entraîne des troubles électrolytiques ou un médicament bradycardisant.
Mesures de précautions
<ul style="list-style-type: none"> • Corriger les facteurs de risque avant de commencer le traitement et par la suite ; • Prévoir un ECG avant et pendant le traitement chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque ; • Rappeler aux patients les signaux d'alarmes : palpitations, étourdissements, vertiges, syncopes, convulsions généralisées confondues avec des crises épileptiques, essoufflement passager... • Si le patient présente des signaux d'alarmes, arrêter le médicament incriminé, contrôler l'ECG et corriger les facteurs de risque éventuels (hypokaliémie, bradycardie). • Si l'intervalle QTc a été allongé (mais < 500 msec), prévoir une alternative, ou réduire la dose du médicament suspecté. • Si l'intervalle dépasse 500 millisecondes, le médicament incriminé sera de préférence arrêté.

Sources

- 1 Prescrire. Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et morts subites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2021 ; 41 (452) : 428-436.
- 2 Stockley's Drug Interactions, Drugs that prolong the QT interval + Other drugs that prolong the QT interval consulté le 09/04/2024.
- 3 Crediblemeds, Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP consulté le 09/04/2024.
- 4 Crediblemeds, Overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes consulté le 09/04/2024.

Le point sur deux trithérapies en pneumologie, 5 ans après leur commercialisation

Deux trithérapies à inhaler associant un corticostéroïde à inhaler (CSI), un β 2-mimétique à longue durée d'action (long-acting β 2-agonist : LABA) et un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) ont été commercialisées en 2018 pour le traitement de la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA :

- Béclométhasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®) en solution pour inhalation
- Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®) en poudre à inhaler

L'indication initiale a été élargie à d'autres formes de BPCO et, pour le Trimbow® uniquement, à certaines formes d'asthme.

- Dans la **BPCO**, il n'y a pas de nouvelles données spécifiques pour Trimbow®. Pour Trelegy®, des données indiquent une **plus grande efficacité** que les bithérapies LABA + LAMA **pour prévenir les exacerbations modérées à sévères**, en particulier **en cas d'éosinophilie et d'exacerbation l'année précédente**. La mortalité semble aussi diminuée mais ceci est à confirmer. Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité. Les résultats d'une Cochrane Review sur les trithérapies en général sont similaires, avec de plus une **amélioration de la qualité de vie**. Les **CSI** exposent cependant à un **risque de pneumonie**.
- Dans l'**asthme**, par rapport à une bithérapie CSI + LABA, Trimbow® montre une **réduction limitée du nombre d'exacerbations** et une **diminution de la nécessité de recourir aux corticostéroïdes oraux, sans bénéfice sur la qualité de vie, les symptômes ou la mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Elles semblent avoir une efficacité similaire.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:

- Les trithérapies pourraient diminuer les exacerbations dans une population limitée de patients avec BPCO (Trimbow® et Trelegy®) ou asthme (Trimbow®) comparé à une bithérapie.

Indications initiales et actuelles

L'indication initiale pour ces deux spécialités était la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA.

Depuis leur commercialisation, cette indication a été étendue aux patients insuffisamment contrôlés sous LABA + LAMA.^{1,2}

Pour la spécialité Trimbow®, les modifications supplémentaires sont les suivantes :

- Nouvelle indication pour le traitement de l'asthme insuffisamment contrôlé sous CSI à dose moyenne + LABA ayant présenté au moins une exacerbation l'année précédente.
- Nouveau dosage plus élevé pour l'asthme uniquement.
- Ajout d'une forme poudre à inhaler pour l'asthme et la BPCO.¹

Le point sur l'efficacité

BPCO

Béclométhasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

Pas de nouvelles études trouvées selon notre méthodologie.

Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®)

Une RCT (IMPACT³) a évalué l'effet de la trithérapie fluticasone + vilantérol + uméclidinium (CSI + LABA + LAMA) versus fluticasone + vilantérol (CSI + LABA) ou uméclidinium + vilantérol (LAMA + LABA) pendant 52 semaines chez des patients avec une BPCO modérée à sévère et au moins une exacerbation dans l'année précédente.

- **Taux annuel d'exacerbations modérées à sévères** (critère d'évaluation primaire) : la trithérapie est

légèrement **plus efficace qu'une bithérapie.**

- Trithérapie versus CSI + LABA : 0,91 exacerbations par an versus 1,07, RR 0,85; IC 95%, 0,80 à 0,90; 15% différence.
- Trithérapie versus LAMA + LABA : 0,91 exacerbations par an versus 1,21, RR 0,75; IC 95%, 0,70 à 0,81; 25% différence.

Mortalité toutes causes: une analyse secondaire de l'étude IMPACT montre une **mortalité moindre sous trithérapie que sous LAMA + LABA** : 2,4% versus 3,2%, HR 0,72 (95% IC, 0,53 à 0,99), mais les résultats versus CSI + LABA ne sont pas statistiquement significatifs (2,4% versus 2,6%).⁴

Trithérapies en général

- Une Cochrane Review (van Geffen 2023⁵) a regroupé certaines études initiales et d'autres plus récentes ayant évalué l'efficacité des trithérapies versus LABA + LAMA.
 - 4 études, 3 études de 52 semaines et une étude de 24 semaines. Au total n = 15 412, personnes de 65 ans en moyenne, avec une BPCO pour la plupart symptomatique, un VEMS < 50% et au moins une exacerbation modérée à sévère dans l'année précédente.
 - **Réduction des exacerbations modérées à sévères** : RR 0,74 ; IC 95% 0,67 à 0,81 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,46 à 1,08 exacerbations modérées à sévères/an (trithérapie) versus 0,59 à 1,42 (LABA+LAMA). L'efficacité semble être **supérieure en cas d'éosinophilie** (limite à 150/µl dans 3 études et 200/µl dans une étude) : RR 0,67 ; IC 95% 0,60 à 0,75.
 - **Réduction du nombre d'exacerbations sévères** : RR 0,75 ; IC 95% 0,67 à 0,84 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,07 à 0,14 exacerbations sévères/an (trithérapie) versus 0,09 à 0,19 (LABA+LAMA).
 - **Amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente** (différence d'au moins 4 points selon score SGRQ) : 42,4% vs 35,3%, OR 1,35 ; IC 95% 1,26 à 1,45 (**haut degré de certitude**), ce qui correspond à 71 personnes ayant une meilleure qualité de vie pour 1000 personnes traitées.
 - **Réduction de la mortalité toutes causes** : 1,4% vers 2%, OR 0,70 ; IC 95% 0,54 à 0,90 (**faible degré de certitude**), ce qui correspond à 6 décès en moins pour 1000 personnes traitées.
 - Résultats en-dessous du seuil de pertinence clinique pour un autre score de mesure de dyspnée et pour le VEMS.
- Une étude de cohorte^{6,7} évaluant les trithérapies par rapport aux bithérapies LABA + LAMA dans la BPCO n'a pas trouvé de différence en termes de nombres d'exacerbations modérées à sévères. Dans cette étude, seulement 20% des patients inclus avait présenté au moins 2 exacerbations l'année précédente, ce qui représente une population moins sévèrement malade que celle des autres études citées ici. Des analyses de sous-groupe ont par contre montré une plus grande efficacité des trithérapies en cas d'éosinophilie ou d'exacerbations fréquentes.

Asthme

Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

- En 2021, l'association béclométhasone + formotérol + glycopyrronium a reçu l'indication asthme chez l'adulte, sur base des études TRIGGER et TRIMARAN discutées dans le Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021. Seule l'étude TRIMARAN a montré un (faible) avantage sur le nombre d'exacerbations par rapport à une bithérapie CSI + LABA : 1,8 versus 2,2, une exacerbation en moins sur 3 ans de traitement.
- Un dosage plus élevé (pour le CSI uniquement) a également été mis sur le marché spécifiquement pour l'asthme, sur base de l'étude TRIGGER qui n'avait pourtant pas montré de bénéfice sur les exacerbations par rapport à une association CSI + LABA (voir Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021).

Trithérapies en général

- Une revue systématique avec méta-analyse (Kim 2021⁸) a évalué l'effet de l'ajout d'un LAMA à une bithérapie CSI + LABA **par rapport à une bithérapie CSI + LABA.**
 - 20 RCT, n = 11 894 adultes et enfants à partir de l'âge de 6 ans avec asthme modéré à sévère, utilisation du tiotropium dans un dispositif séparé pour les enfants. La majorité des informations

proviennent d'études ayant duré de 24 à 52 semaines.

- **Légère réduction du risque d'exacerbation sévère**: 0,35 exacerbation sévère par an versus 0,41, RR 0,83 ; IC à 95% 0,77 à 0,90 (degré de certitude élevé).
- **Amélioration cliniquement non pertinente du contrôle de l'asthme** : différence moyenne de 0,04 points sur une échelle de 0 à 6. Une différence cliniquement pertinente est définie par une différence d'au moins 0,5 point.
- **Pas de bénéfice sur la qualité de vie ou la mortalité** (degré de certitude élevé).
- Une Cochrane Review (Oba 2022⁹, 17 études, n = 17 161) a également évalué l'efficacité des trithérapies par rapport aux CSI + LABA chez des adultes et des adolescents avec asthme non contrôlé pendant une durée moyenne de 26 semaines.
 - **Réduction des exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes oraux (CSO)** avec des doses moyennes ou élevées de trithérapie par rapport à des doses moyennes de CSI + LABA (HR 0,84; IC à 95%, 0,71 à 0,99) Cette réduction est plus marquée chez les personnes ayant des antécédents d'exacerbations dans l'année précédente (HR 0,69 ; IC à 95%, 0,58 à 0,82, degré de certitude élevé).
 - Pas de différence pour les hospitalisations
 - **Pas ou peu de différence** cliniquement pertinente pour les **symptômes** ou la **qualité de vie** par rapport à une bithérapie.

Le point sur les effets indésirables

BPCO

Pneumonies

- La Cochrane Review de 2023⁵ confirme un risque de pneumonie pour les trithérapies versus LABA + LAMA : 18 pneumonies supplémentaires pour 1000 personnes traitées par trithérapie : 3,3% versus 1,9%, OR 1,74 ; IC 95% 1,39 à 2,18 (degré de certitude modéré).
- L'étude de cohorte Suissa 2020¹⁰ aboutit au même résultat : 4% de pneumonies pour les trithérapies versus 2% pour les associations LAMA + LABA.

Sécurité cardiovasculaire

- Le profil de sécurité cardiovasculaire des bi- et trithérapies contenant de l'umécldinium et du vilantérol a été évalué lors d'une étude sur 52 semaines chez des patients présentant une BPCO à risque d'exacerbation, dont une majorité avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Par rapport à une association fluticasone + vilantérol, les événements cardiovasculaires, y compris sévères n'ont pas été plus fréquents avec la bi- ou la trithérapie.¹¹

Asthme

- La revue systématique Kim 2021⁸ rapporte plus de sécheresse de bouche et de dysphonie chez les utilisateurs de la trithérapie par rapport aux CSI + LABA.

Position des guidelines

BPCO

- Selon GOLD 2024, une trithérapie peut être proposée aux patients du groupe E (≥ 2 exacerbations modérées l'année précédente ou ≥ 1 exacerbation ayant entraîné une hospitalisation) ayant une éosinophilie $\geq 300/\mu\text{L}$.¹²

Asthme

- Selon GINA 2024, l'ajout d'un LAMA à une bithérapie CSI + LABA peut être considérée chez les patients dont l'asthme demeure incontrôlé malgré l'utilisation correcte de CSI + LABA à dose moyenne ou élevée.¹²

Conclusion du CBIP

- Dans la **BPCO**, le rôle des CSI semble un peu réhabilité pour certaines catégories de patients.
 - Les trithérapies CSI + LABA + LAMA semblent légèrement plus efficaces que les bithérapies LABA + LAMA
 - pour diminuer les exacerbations modérées à sévères, en particulier chez les patients avec éosinophilie et exacerbations l'année précédente.
 - semblent améliorer la qualité de vie.
 - semblent diminuer la mortalité mais ceci est à confirmer puisqu'il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire dans les études.
 - Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité.
 - Il est confirmé que l'ajout d'un CSI expose à un risque accru de pneumonie.
- Dans l'**asthme** (indication pour Trimbrow® mais pas pour Trelegy®),
 - le **bénéfice** semble **limité** pour diminuer les **exacerbations** par rapport à l'optimisation d'une bithérapie CSI + LABA.
 - Une trithérapie peut permettre de **diminuer le recours aux CSO** lors d'une exacerbation.
 - Il n'y a **pas de bénéfice** sur la **qualité de vie**, les **symptômes** ou la **mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Des comparaisons indirectes semblent montrer une efficacité similaire.

Sources

- 1 Trimbrow : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024
- 2 Trelegy Ellipta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024
- 3 N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901
- 4 Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 12, pp 1508–1516, Jun 15, 2020
- 5 van Geffen_WH, Tan_DI, Walters_JAE, Walters_EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 12. Art. No.: CD011600. DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.
- 6 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD. Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. *CHEST* 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 7 Is Triple Therapy Better than Dual Long-Acting Bronchodilators for COPD patients? N Engl Med J Journal Watch April 14, 2020.
- 8 *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.7872
- 9 Oba_Y, Anwer_S, Maduke_T, Patel_T, Dias_S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799. DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2.
- 10 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. *CHEST* 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 11 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. *Respiratory Research* (2020) 21:139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>
- 12 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- 13 <https://ginasthma.org/2024-report/>

Le point sur les antiviraux contre l'hépatite C, Maviret® et Vosevi®, 5 ans après leur commercialisation

Les **antiviraux à action directe (AAD) glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®) et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (Vosevi®)** ont été commercialisés il y a cinq ans pour le traitement de l'hépatite C chronique. Dans notre article Folia d'avril 2023, nous faisons le point sur les premiers AAD contre l'hépatite C, 10 ans après leur commercialisation. Voici ce que nous y concluons :

- Les associations d'AAD ont une très grande efficacité (jusqu'à plus de 90%) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS), définie comme une charge virale indétectable à 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral.
- Des études observationnelles montrent une réduction de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.
- En termes de sécurité, cependant, on ne dispose pas de suffisamment d'études observationnelles à grande échelle et au long cours pour pouvoir se prononcer sur la sécurité à long terme des AAD.

Depuis cet article, nous n'avons pas trouvé de nouvelles données sur la sécurité et l'efficacité des AAD dans nos sources.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:

Le glécaprévir + pibrentasvir (Maviret®) et le sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (Vosevi®) appartiennent au groupe des antiviraux à action directe utilisés dans l'hépatite C, très efficaces dans l'élimination du virus de l'hépatite C. Ils pourraient également avoir un effet positif sur l'incidence de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.

Nouveautés médicaments septembre 2024

Arrêts de commercialisation

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Remboursements

- atogépant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)

Arrêts de remboursement

- tasonermine (Beromun®)

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

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

 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m²).

 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m²), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 30 août 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'octobre .

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 20 septembre.

Arrêts de commercialisation

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

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

roxithromycine (Roxithromycine EG®)

La spécialité à base de roxithromycine, Roxithromycine EG®, n'est plus disponible. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des néomacrolides. La roxithromycine était indiquée, selon le RCP, dans le traitement des infections (respiratoires, uro-génitales, de la peau et parties molles) sensibles à la roxithromycine. La roxithromycine n'est pas reprise dans le guide du BAPCOC. D'autres néomacrolides sont disponibles, voir 11.1.2.2. Néomacrolides.

Remboursements

atogépant (Aquipta®)

L'atogépant (Aquipta®), commercialisé depuis mars 2024 est désormais remboursé pour une population spécifique en catégorie b¹ (à priori). Il s'agit d'un antagoniste du récepteur du CGRP indiqué en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Son efficacité et sa sécurité ont été discutées dans le Folia de mars 2024.

Pour plus d'informations, voir conditions de remboursement et formulaire.

tapentadol (Palexia®)

Le tapentadol (Palexia®), un opioïde puissant, remboursé auparavant en b¹ catégorie est désormais remboursé en catégorie **b**. Il a comme indication dans le RCP le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères chez les adultes (préparation à libération normale) et le traitement des douleurs chroniques sévères chez les adultes et enfants de plus de 6 ans (préparation à libération prolongée) ne pouvant être contrôlées qu'avec un analgésique opioïde. L'expérience avec le tapentadol est cependant limitée. Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, la place des opioïdes est très limitée: il est peu probable que les opioïdes soient plus efficaces que les non-opioïdes à long terme, et ils entraînent davantage d'effets indésirables. Voir Folia septembre 2016, Folia février 2018 et 8.3. Opioïdes.

Arrêts de remboursement

tasonermine (Beromun®)

La tasonermine (Beromun®), un facteur de nécrose tumorale alfa-1a, n'est plus remboursé. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier indiqué dans le traitement des sarcomes des tissus mous des membres (synthèse du RCP).

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.