

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2025

### FOCUS

#### Ramadan et médicaments antidiabétiques

La pratique du Ramadan peut impacter sérieusement certains patients diabétiques. Moyennant une préparation et un suivi adéquats, la pratique du Ramadan est possible pour certains d'entre eux, mais la stabilité du patient est un prérequis important. Vous trouverez plus d'informations à ce propos dans cet article.

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS



#### Nouveaux dosages

- atomoxétine (Atomoxetine Arega®)



#### Nouvelles indications

- dupilumab (Dupixent®)
- sarilumab (Kevzara®)



#### Arrêts de commercialisation

- cétrimide (Aseptiderm®)
- darvadstrocel (Alofisel®)
- exénatide (Bydureon®)
- flunarizine (Sibelium®)
- flutamide (Flutamide EG)
- isoconazole crème (Travogen®)
- itraconazole sirop (Sporanox®)
- lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®)
- nordazépam (Calmday®)

### PHARMACOVIGILANCE

#### Olmésartan: rappel du risque d'entéropathie grave

Le Centre belge de pharmacovigilance a récemment reçu deux nouveaux cas de diarrhée grave chez des patients traités depuis plusieurs années par olmésartan. L'arrêt de l'olmésartan a permis une amélioration ou une disparition des symptômes.

## Ramadan et médicaments antidiabétiques

- Moyennant une préparation et un suivi, la pratique du Ramadan est parfois possible pour certains patients diabétiques. Pour ce faire, la **concertation préalable** (quelques semaines avant) entre le patient qui souhaite participer au Ramadan et son médecin est primordiale.
- La condition principale pour le patient diabétique qui souhaite pratiquer le Ramadan est la stabilité de son diabète et de son traitement au moment d'entamer la phase de jeûne.
- La metformine, qui reste le premier choix dans le diabète de type 2, permet une adaptation des moments de prises avec un impact minimum sur le contrôle du diabète.
- Si le patient est insuffisamment contrôlé avec la metformine en monothérapie et qu'il prend d'autres médicaments :
  - Pour les médicaments à risque d'hypoglycémie (insuline, sulfamidés hypoglycémifiants et glinides), la dose doit être adaptée et un suivi glycémique rapproché est de rigueur.
  - Les médicaments plus récents peuvent offrir certains avantages (tels que moins de prises nécessaires, un moindre risque d'hypoglycémies, ...), mais uniquement pour les patients déjà stabilisés avec ces molécules avant d'entamer la période de jeûne et moyennant certaines précautions. En particulier l'hydratation est importante chez les patients qui reçoivent un inhibiteur du SGLT2.
- Pour les patients traités par insuline, des protocoles d'adaptation des doses sont disponibles (voir Informations complémentaires). Il est essentiel que le traitement soit stable et que le patient maîtrise bien la gestion de sa maladie et de son traitement.

### Introduction

En Belgique, le diabète est plus fréquent au sein de la population musulmane et l'approche du Ramadan, qui débute le 28 février (ou le 1<sup>er</sup> mars) prochain, soulève des questions de prise en charge. Depuis la publication de notre article dans les *Folias* d'avril 2016, de nombreux changements ont été réalisés dans le traitement du diabète, rendant une mise à jour particulièrement utile.

La pratique du Ramadan implique une limitation de la prise alimentaire à 2 périodes, la première (Sahur) juste avant le lever du soleil et la seconde (Iftar) après le coucher du soleil, entrecoupées par une longue période de jeûne. D'un point de vue médical, il est généralement conseillé aux patients diabétiques d'éviter le jeûne, en particulier en cas de diabète de type 1, de diabète instable ou mal contrôlé, ainsi que chez les femmes enceintes diabétiques, en raison du risque de complications. De nombreux musulmans atteints de diabète souhaitent tout de même participer au Ramadan, que ce soit pour des raisons spirituelles, par solidarité avec leurs proches, ou parce qu'ils ne se perçoivent pas comme malades. Il est donc important d'être en mesure d'accompagner au mieux les patients diabétiques dans leur démarche.

### Evaluation individuelle du risque et préparation du patient

Deux guidelines<sup>1, 2</sup> récents offrent des outils précieux aux médecins pour mieux accompagner ces patients souffrant de diabète et désireux de pratiquer le Ramadan.

Une consultation préparatoire **plusieurs semaines avant le Ramadan** est essentielle pour :

- **Déterminer le risque individuel de complications**, en tenant compte des antécédents du patient, des caractéristiques de son diabète et des traitements médicamenteux en cours. Cette évaluation, réalisée dans le cadre d'une décision partagée (*shared decision-making*), permet de déterminer le degré de risque du patient.
  - s'il est faible, le jeûne est probablement sûr.
  - s'il est modéré, le risque associé au jeûne est incertain et nécessite une surveillance accrue.
  - s'il est élevé, le jeûne est déconseillé.
  - Le jeûne reste fortement déconseillé<sup>2</sup> dans certaines situations :
    - Dans le diabète de type 1<sup>2</sup>, notamment en cas d'hypoglycémies fréquentes ou sous schéma insulinaire complexe<sup>1</sup>,
    - Dans le diabète de type 2 avec comorbidités sévères ou complications importantes (telles

- qu'hypoglycémies fréquentes),
- Chez les femmes enceintes atteintes de diabète préexistant ou gestationnel, en raison des risques pour la mère et le fœtus.
- **Préparer le patient au jeûne** c'est-à-dire :
  - Informer le patient sur les modalités d'adaptations quotidiennes nécessaires de son alimentation, de son activité physique et de son traitement.
  - organiser un suivi de la glycémie.
  - et planifier les ajustements éventuels des médicaments.

Une consultation afin de dresser le **bilan après le Ramadan** peut être utile pour préparer au mieux les futures périodes de jeûne.

### Adaptations thérapeutiques

- **Metformine** : Aucune adaptation de dose n'est nécessaire, mais il est conseillé de répartir les prises sur les deux repas quotidiens.
- **Sulfamides hypoglycémiant**s ou **glinides** : un changement vers une molécule à moindre risque d'hypoglycémie peut être envisagé, selon les caractéristiques du patient et les critères de remboursement. Si ces traitements sont maintenus, une réduction de dose et un suivi glycémique rapproché sont indispensables.
- **Insuline** : pour les patients souhaitant jeûner malgré tout, des protocoles d'adaptation des doses sont disponibles. Il est essentiel que le traitement soit stable au préalable et que le patient maîtrise bien la gestion de sa maladie et de son traitement. Lors de la période du Ramadan, un suivi rigoureux et un protocole clair d'adaptation des doses doivent être établis en concertation avec le patient (voir Informations complémentaires).
- **Autres traitements** :
  - Les autres antidiabétiques ne nécessitent pas d'adaptation de dose, la plupart du temps, mais leur prise, lorsqu'elle est orale, doit être répartie sur les périodes de rupture du jeûne (voir Informations complémentaires).
  - Certains analogues du GLP1 injectables offrent en outre l'avantage d'une administration hebdomadaire (dulaglutide, sémaglutide).
  - Les inhibiteurs du SGLT-2 (gliflozines) ne sont plus déconseillés, mais ils nécessitent une vigilance accrue (éducation du patient et monitoring régulier) en raison du risque de déshydratation et d'acidocétose diabétique.
- **Dans tous les cas**, les patients doivent être stables sous leur traitement avant d'envisager le jeûne. Il est déconseillé d'introduire un nouveau médicament juste avant ou durant cette période, d'où l'importance d'une préparation minutieuse.

### Informations complémentaires

Pour plus d'informations, notamment sur l'évaluation du risque individuel ou la répartition, selon les classes thérapeutiques, des prises médicamenteuses lors des périodes de rupture de jeûne, ainsi que les protocoles d'adaptation des doses en cas de traitement avec l'insuline, consulter (en libre accès) :

- Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus
  - Évaluation individuelle du risque : Box 1
  - Adaptations thérapeutiques :
    - Insuline : Fig 3, Table 2 et Table 3
    - Autres antidiabétiques : Table 1
- International Diabetes Federation and the DAR International Alliance. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021
  - Évaluation individuelle du risque : Table 3, Fig 3 en Fig 4
  - Self-monitoring de la glycémie : Fig 6
  - Adaptations thérapeutiques :
    - Insuline : Table 4, Fig 10 et Fig 11

- Autres antidiabétiques : Table 5

## Conclusions

Moyennant une préparation et un suivi adéquats, la pratique du Ramadan est possible pour certains patients diabétiques. Ils doivent bien sûr en discuter au préalable avec leur médecin qui déterminera leur degré de risque individuel de complications. La condition essentielle, pour pouvoir pratiquer le Ramadan, est que leur diabète et leur traitement soient stables au moment de commencer la période de jeûne.

## Sources

1 International Diabetes Federation and the DAR International Alliance. Hassanein M, Afandi B, Yakoob Ahmedani M, et al.

Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Mar;185:109185. doi:

10.1016/j.diabres.2021.109185. Epub 2022 Jan 8. PMID: 35016991.

2 Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying

the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 May;8(1):e001248. doi: 10.1136/bmjdr-2020-

001248. PMID: 32366501; PMCID: PMC7223028.

## Nouveautés médicaments janvier 2025

### Nouveaux dosages

- atomoxétine (Atomoxetine Arega®)

### Nouvelles indications


- dupilumab (Dupixent®) : œsophagite à éosinophiles
- sarilumab (Kevzara®) : polymyalgie rhumatismale


### Arrêts de commercialisation

- cétrimide (Alofisel®)
- darvadstrocel (Alofisel®)
- exénatide (Bydureon®)
- flunarizine (Sibelium®)
- flutamide (Flutamide EG)
- isoconazole crème (Travogen®)
- itraconazole sirop (Sporanox®)
- lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®)
- nordazépam (Calmday®)

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

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

 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 3 janvier 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 23 janvier 2025.

### Nouveaux dosages

#### atomoxétine (Atomoxetine Arega®)

Dans les Folia de septembre 2024, nous annonçons la commercialisation de l'Atomoxetine Arega® aux dosages de 80 mg et 100 mg.

Désormais, les dosages de 10, 25, 40 et 60 mg sont disponibles sur le marché.

L'atomoxétine a pour indication le traitement du TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adulte dont les symptômes du TDAH préexistaient durant l'enfance.<sup>1</sup>

### Nouvelles indications

#### dupilumab (Dupixent®)

Le dupilumab (Dupixent®) a obtenu une extension d'indication dans le cadre du traitement de l'**œsophagite à éosinophiles**. Dans cette indication, il peut désormais être proposé chez les adultes, adolescents et enfants **d'1 an et plus et pesant au moins 15kg** (auparavant 12 ans et plus et pesant au

moins 40kg).<sup>1</sup> Le dupilumab peut être conseillé lorsque les traitements conventionnels sont contre-indiqués pour ces patients ou lorsqu'ils ne sont pas suffisants.

### sarilumab (Kevzara®)

Outre son indication dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le sarilumab (Kevzara®) a désormais pour indication le traitement de la **polymyalgie rhumatismale (PMR)** chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate aux corticoïdes ou ayant présenté une rechute au cours de la diminution progressive des corticoïdes.<sup>1</sup> Il s'agit du premier anticorps ayant pour indication la PMR.

### 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.

### cétrimide (Aseptiderm®)

Le cétrimide (Aseptiderm®) n'est plus commercialisé. Il avait pour indication, selon le RCP, le nettoyage et la désinfection de la peau en cas de petites blessures, ainsi que le nettoyage et la désinfection des petits instruments. Le cétrimide est encore disponible en association avec la chlorhexidine (Hospaq®). Les associations d'antiseptiques n'ont pas d'avantages prouvés et exposent à plus de risques de réactions et de toxicité.

D'autres antiseptiques sont disponibles, voir 15.1.1. Antiseptiques – désinfectants.

### darvadstrocel (Alofisel®)

Le darvadstrocel (Alofisel®), indisponible depuis avril 2024, n'est désormais plus commercialisé. Suite à une évaluation réalisée par l'EMA (European Medicines Agency), il a été décidé que son bénéfice clinique n'est plus suffisamment démontré pour continuer son utilisation. Il avait pour indication le traitement des fistules périanales complexes liées à la maladie de Crohn.

### exénatide (Bydureon®)

L'exénatide (Bydureon®) n'est plus commercialisé. Il s'agit d'un analogue du GLP-1 qui avait pour indication le diabète de type 2 (synthèse du RCP). D'autres analogues du GLP-1 en administration hebdomadaire sont disponibles comme alternatives, voir 5.1.6. Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques).

### flunarizine (Sibelium®)

La flunarizine (Sibelium®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication, selon le RCP, le traitement prophylactique de la migraine chez les enfants (> 6 ans) et les adultes en cas d'échec des autres traitements prophylactiques. Elle avait également pour indication le traitement des vertiges vestibulaires chez l'adulte.

En ce qui concerne la **prophylaxie de la migraine**, l'utilisation de la flunarizine était très peu étayée. Le guide de pratique belge *Prise en charge de la migraine chez l'adulte* propose le métoprolol et le propranolol comme premiers choix. En cas d'échec thérapeutique des bêta-bloquants, le topiramate peut être envisagé. L'amitriptyline possède également cette indication dans le RCP. L'acide valproïque a également montré une efficacité, mais la prophylaxie de la migraine n'est pas reprise dans le RCP, voir 10.9.2. Médicaments prophylactiques.

Chez les enfants, la majorité des études ne démontre pas une supériorité des médicaments prophylactiques par rapport au placebo. Il n'est pas clair non plus si certains agents prophylactiques offrent une meilleure réponse thérapeutique chez les enfants.

En ce qui concerne le **traitement des vertiges** chez l'adulte, l'association de cinnarizine + diménhydrinate (Arlevertan®) possède cette indication dans le RCP. Cependant, l'utilisation de la cinnarizine se base sur des données limitées. Le bénéfice éventuel doit être mis en balance avec les effets indésirables potentiels, voir 17.2.2. Vertiges rotatoires.

### flutamide (Flutamide EG)

Le Flutamide EG n'est plus commercialisé. Il n'existe plus de spécialité à base de flutamide. Il s'agit d'un antiandrogène qui avait pour indication le traitement du carcinome métastaté de la prostate (synthèse du RCP). D'autres antiandrogènes sont disponibles, voir 13.5.4. Antiandrogènes.

### isoconazole crème (Travogen®)

L'isoconazole en crème (Travogen®) n'est plus commercialisé. Il s'agit d'un antimycosique indiqué selon la BAPCOC dans les infections à *Candida* et dans les dermatophytoses.

La BAPCOC mentionne qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les dérivés azoliques locaux. Par conséquent, d'autres crèmes antimycosiques à base de dérivés azoliques sont disponibles comme alternatives, voir 15.1.3. Antimycosiques.

En ce qui concerne les infections à dermatophytes, la BAPCOC propose également la terbinafine 1% comme choix. Cette dernière pourrait aussi être une alternative au Travogen®, voir 11.5.3.10.2.

Traitement antimicrobien.

### itraconazole sirop (Sporanox®)

L'itraconazole sous forme de sirop n'est plus commercialisé. Selon la BAPCOC, l'itraconazole est indiqué dans le traitement des **mycoses des ongles des mains** chez l'adulte et chez l'enfant (usage *off-label* chez les enfants). Il est également indiqué dans le traitement des **infections à dermatophytes** en cas d'échec thérapeutique du traitement local.

L'itraconazole reste disponible sous forme de gélules. Si des alternatives pour l'itraconazole sont nécessaires, la BAPCOC propose le ciclopirox local dans le traitement des mycoses des ongles des mains (alternative moins efficace) et la terbinafine par voie orale dans le traitement des infections à dermatophytes, voir 11.5.3.12.2. Traitement antimicrobien et 11.5.3.10.2. Traitement antimicrobien.

### lidocaïne + tétracaïne crème (Pliaglis®)

La crème contenant l'association de lidocaïne et de tétracaïne (Pliaglis®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication l'anesthésie cutanée locale avant intervention dermatologique chez l'adulte (synthèse du RCP). Cette association est également commercialisée sous forme d'emplâtres (Rapydan®), mais ces derniers sont indisponibles temporairement jusqu'en mars 2025.

D'autres spécialités à base d'anesthésiques locaux pour la peau et les muqueuses sont disponibles mais ils sont moins dosés, voir 18.2. Anesthésie locale.

### nordazépam (Calmday®)

Le nordazépam (Calmday®) n'est plus commercialisé. Il avait pour indication le traitement de l'anxiété.

Le nordazépam est une benzodiazépine à longue durée d'action. D'autres benzodiazépines à longue durée d'action sont disponibles, voir 10.1.1. Benzodiazépines. Pour plus d'informations à propos de l'utilisation des benzodiazépines dans les troubles anxieux, voir 10.1. Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques.

## Sources

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

## Sources spécifiques

### atomoxétine

1. Atomoxetine Arega-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 3 janvier 2025

### dupilumab

1. Dupixent®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 3 janvier 2025

### sarilumab

1. Kevzara®-Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté le 3 janvier 2025



Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Olmésartan: rappel du risque d'entéropathie grave

Dans les Folia de février 2014, on attirait déjà l'attention sur le **risque d'entéropathie grave** (*severe sprue-like enteropathy*) avec l'**olmésartan**. Il s'agit d'un effet indésirable rare. Ce qui est spécifique est le fait que l'entéropathie peut survenir des mois voire des années après le début du traitement. L'entéropathie se caractérise par une diarrhée grave avec une perte de poids importante et une atrophie des villosités à la biopsie.

Le Centre belge de pharmacovigilance a récemment reçu **deux nouvelles notifications** de diarrhée grave chez des patients sous olmésartan.

- **Premier cas** : un homme (âge inconnu) qui, 3 ans après le début d'un traitement par une association olmésartan + amlodipine + hydrochlorothiazide, a développé une diarrhée grave ayant entraîné une perte de poids de 14 kg. L'arrêt de l'association a permis une disparition de l'effet indésirable.
- **Second cas** : une femme de 64 ans qui, environ 4 ans après le début de la prise d'une association d'olmésartan + amlodipine, a développé une diarrhée grave. Cinq semaines après l'arrêt du traitement, l'état du patient était en cours d'amélioration. Des biopsies ont montré une colite lymphocytaire microscopique.

**Que faire en cas de troubles intestinaux sévères chez des patients sous olmésartan ?** Il est important de penser à l'olmésartan comme cause possible, et d'envisager l'arrêt du traitement et le choix d'une autre molécule. Rien n'indique pour le moment que cette entéropathie sévère puisse survenir avec d'autres sartans. En cas d'utilisation d'associations contre l'hypertension, il faut penser à la présence d'olmésartan dans la préparation.

### Commentaire du CBIP :

Le traitement de l'hypertension est la seule indication de l'olmésartan reprise dans le RCP. Il n'y a pas de preuve que l'olmésartan soit plus efficace que les autres sartans, quel que soit le critère d'évaluation. Il est cependant associé à un risque d'entéropathie grave et d'hépatite auto-immune<sup>2</sup>. Ces risques ne sont pas décrits avec les autres sartans. C'est la raison pour laquelle La Revue Prescrire reprend l'olmésartan sur sa liste des « médicaments à écarter »<sup>1</sup>.

### Sources spécifiques :

<sup>1</sup> Pour mieux soigner, des médicaments à écarter. Bilan 2025. La Revue Prescrire 2024;44 (494):931-45 (décembre 2024)

<sup>2</sup> Olmésartan et hépatites auto-immunes : un maintien injustifié sur le marché. La Revue Prescrire 2022;42(465):506

### Noms de spécialités

- Olmesartan : Belsar®, Olmesartan, Olmetec® (voir Répertoire)
- Olmesartan + hydrochlorothiazide : voir Répertoire
- Olmesartan + amlodipine : voir Répertoire
- Olmesartan + amlodipine + hydrochlorothiazide : voir Répertoire

## **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.