

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2025

ACTUALITÉS

Le programme de sevrage aux benzodiazépines en pharmacie : du projet pilote à la mission définitive !

Depuis ce vendredi 21 mars, le programme de « sevrage progressif des benzodiazépines » n'est plus un projet pilote mais bien un service de soins pharmaceutiques définitivement ancré dans nos soins de santé ! Un bel exemple de collaboration médecin-pharmacien-patient.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Remboursements

- pirfénidone (Esbriet®)
- vaccin contre le rotavirus (Rotarix®)



Arrêts de commercialisation

- duloxétine (Yentreve®)
- povidone (Oculotect®)
- valproate sirop (Depakine® sirop)

PHARMACOVIGILANCE

Augmentation importante du risque d'ulcères avec l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases

Dans une étude observationnelle chez des patients d'au moins 65 ans, le risque d'ulcère gastro-duodéal lors de l'utilisation de l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases était 9 fois plus élevé que lors des périodes de non-utilisation de cette association. Une augmentation de risque à prendre en compte lors de la prescription et de la délivrance de cette association chez des patients ayant la maladie d'Alzheimer.

Le programme de sevrage aux benzodiazépines en pharmacie : du projet pilote à la mission définitive !

Depuis ce vendredi 21 mars, le programme de « sevrage progressif des benzodiazépines » n'est plus un projet pilote mais bien un service de soins pharmaceutiques définitivement ancré dans nos soins de santé ! En effet, sur proposition de Frank Vandenbroucke, ministre de la Santé, le Conseil des ministres a décidé de pérenniser le programme de sevrage aux benzodiazépines en officine. Un bel exemple de collaboration médecin-pharmacien-patient.

Pour rappel, il s'agit d'un programme de sevrage progressif aux benzodiazépines et Z-drugs qui est encadré par le médecin et le pharmacien et qui peut être proposé à certains patients. Ce programme a pour objectif un arrêt progressif des benzodiazépines et apparentés (Z-drugs) chez les utilisateurs chroniques en ambulatoire. Il est basé sur des préparations magistrales de gélules, réalisées par le pharmacien d'officine suite à la prescription par un médecin. Le patient n'a droit qu'au remboursement d'un seul programme.

Cette belle nouvelle est l'occasion pour nous de vous rappeler les différents outils disponibles à ce sujet sur notre site.

Toutes les infos sur les benzodiazépines et Z-drugs disponibles en Belgique,

Dans notre Répertoire :

- Chapitre 10.1.1. Benzodiazépines
- Chapitre 10.1.2. Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)

Communiqués

- Le podcast BENZOCARE sur la prescription et le sevrage des benzodiazépines & Z-drugs (février 2025)
- Lancement d'un programme de sevrage progressif des benzodiazépines et apparentés (février 2023)
- Programme de sevrage aux benzodiazépines, un bilan positif ! (mai 2024)
- Campagne « Psychotropes : quels risques pour vos patients ? Ensemble, favorisons un usage adapté » (septembre 2023)

Nos articles à ce sujet,

Pour ceux et celles qui veulent creuser un peu plus :

- Les différents entretiens de Bon Usage des Médicaments (BUM) (septembre 2024)
- Opioïdes ainsi que benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi prégabaline et gabapentine : comment bien les utiliser ? (juillet 2023)
- Risques liés aux benzodiazépines et Z-drugs pendant la grossesse (septembre 2023)

Webinaire « Le sevrage des benzodiazépines : un défi à relever ensemble »

Dans le cadre de la journée de la pharmacothérapie du 8 octobre 2024.

Nos e-learning

- Sevrage des benzodiazépines
- Médicaments et risque de chute

Outils



- Fiche récapitulative : Médicaments et risque de chute
Dans cet outil, vous trouverez une liste récapitulative des différents effets indésirables qui peuvent mener à une chute ainsi que les médicaments qui causent ces effets indésirables.

Sources

- APB, Le sevrage de benzodiazépines fait désormais définitivement partie de vos missions, 21 mars 2025.

Nouveautés médicaments avril 2025

Remboursements


- pirfénidone (Esbriet®  )
- vaccin contre le rotavirus (Rotarix®)


Arrêts de commercialisation

- duloxétine (Yentreve®)
- povidone (Oculotect®)
- valproate sirop (Depakine® sirop)

▼: 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 28 mars 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mai.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 18 avril 2025.

Remboursements

pirfénidone (Esbriet®)

La pirfénidone sous le nom de spécialité Esbriet®, utilisée dans le traitement de la fibrose pulmonaire, n'est plus remboursée depuis le 1^{er} avril 2025. La pirfénidone générique est encore remboursée en a¹ (voir conditions et formulaires). Pour le positionnement et le profil de sécurité de la pirfénidone, voir 4.3.3. Médicaments de la fibrose pulmonaire.

vaccin contre le rotavirus (Rotarix®)

Le vaccin contre le rotavirus à 1 sérotype (Rotarix®, chapitre 12.1.1.11, administration orale) est maintenant remboursé en b sans conditions. Il était auparavant remboursé en b uniquement pour les enfants de moins de 6 mois. Pour le vaccin à 5 sérotypes (Rotateq®) le remboursement en b est maintenu sous conditions (remboursement autorisé jusqu'à 32 semaines, voir conditions).

Bien qu'il n'y ait plus de conditions au remboursement de Rotarix®, il est important de respecter l'indication et le schéma d'administration : vaccination à partir de l'âge de 6 semaines, 2 doses, avec un intervalle d'au moins 4 semaines (schéma de préférence terminé avant l'âge de 16 semaines et au plus tard avant l'âge de 24 semaines).

Pour rappel, ces vaccins ne sont pas mis à disposition gratuitement par les communautés.

Pour plus d'informations sur la vaccination contre le rotavirus, voir 12.1.11. Vaccin contre le rotavirus.

Coût : 72,84€ pour une dose, remboursé en b au 1^{er} avril 2025

Arrêts de commercialisation

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

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

duloxétine (Yentreve®)

La duloxétine utilisée dans l'incontinence d'effort (Yentreve®) n'est plus commercialisée. Sa balance bénéfice-risque était négative dans cette indication en raison de preuves d'efficacité limitées et de son profil de sécurité. Dans l'incontinence d'effort, les exercices de renforcement du plancher pelvien constituent la base du traitement (voir 7.1. Troubles de la fonction vésicale).

La duloxétine (Cymbalta®) avec pour indications la dépression sévère, le trouble anxieux généralisé et la douleur neuropathique diabétique périphérique reste commercialisée (voir 10.3.2.2. Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)).

povidone (Oculotect®)

La povidone collyre ophtalmique (Oculotect®) n'est plus commercialisée. Il s'agit d'un collyre sous forme d'unidoses qui avait pour indication le traitement symptomatique de l'œil sec ainsi que l'humidification des lentilles de contact chez l'adulte. D'autres larmes artificielles sont disponibles (voir 16.6. Larmes artificielles).

valproate sirop (Depakine® sirop)

Le valproate sous forme de sirop (Depakine sirop® 300 mg/5ml) ne sera plus commercialisé au 28 avril 2025. Il reste la forme solution buvable (Depakine solution buvable 300 mg/1ml), qui est 5 fois plus concentrée, ce qui peut être source d'erreur. Pour des informations et conseils, voir Folia février 2025. Pour le positionnement et le profil de sécurité du valproate, voir 10.7.1.1. Acide valproïque et valproate.

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Augmentation importante du risque d'ulcères avec l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases

Message clé

- Dans une étude observationnelle chez des patients d'au moins 65 ans, **le risque d'ulcère gastro-duodéal lors de l'utilisation de l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases était 9 fois plus élevé** que lors des périodes de non-utilisation de cette association.
- Un risque à prendre en compte lors de la prescription et de la délivrance de cette association **chez les patients ayant la maladie d'Alzheimer**.

Problèmes gastro-duodénaux dus aux médicaments contre la maladie d'Alzheimer : que sait-on ?

L'ulcère gastro-duodéal est un effet indésirable bien connu des AINS. Pour les inhibiteurs des cholinestérases utilisés dans la maladie d'Alzheimer (donépézil, galantamine, rivastigmine) le risque d'ulcère gastro-duodéal est moins bien documenté, mais des cas ont été rapportés. Pour les inhibiteurs des cholinestérases, le risque d'effets indésirables gastro-duodénaux est lié à un ralentissement de la dégradation de l'acétylcholine qui stimule la production gastrique d'acide chlorhydrique.¹

L'association AINS + inhibiteur des cholinestérases augmente considérablement le risque d'ulcère

Selon une étude publiée récemment¹ et discutée dans *La Revue Prescrire*², **l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases chez des patients âgés de 65 ans ou plus** est associée à **un risque fortement accru d'ulcères gastro-duodénaux**. Cette étude observationnelle est basée sur toutes les données de santé suédoises entre 2007 et 2020 (*nationwide study*). L'étude incluait des patients qui, entre 2007 et 2020, étaient âgés de 65 ans ou plus et à qui on avait prescrit un AINS et/ou un inhibiteur des cholinestérases (n=70 060). On a identifié les patients diagnostiqués pour un premier ulcère gastro-duodéal (n=1 500, âge médian au moment de l'ulcère : 80 ans ; 25% avaient une démence). Les inhibiteurs des cholinestérases prescrits étaient le donépézil, la galantamine et la rivastigmine. Les AINS les plus souvent prescrits étaient le diclofénac, le naproxène et l'ibuprofène.

Chaque patient a été son propre témoin en distinguant, entre 2007 et 2020, les périodes où les patients étaient respectivement exposés de façon concomitante à un AINS + un inhibiteur des cholinestérases, à un AINS seul, à un inhibiteur des cholinestérases seul ou à aucun de ces médicaments.

Comparé aux périodes de non-exposition, le risque d'ulcère gastro-duodéal :

- était **9 fois plus élevé pendant les périodes d'exposition à l'association AINS + inhibiteur des cholinestérases** (adjusted IRR : 9 ; IC 95% : 6,8-11,8). En chiffres absolus : 52 événements/100 personnes- années versus 7 événements/100 personnes-années. L'augmentation du risque était la plus élevée chez les femmes, et chez les personnes âgées d'au moins 80 ans.



- adjusted IRR chez les femmes et les hommes : respectivement 10,4 (7,4-14,8) et 6,9 (4,3-10,9)
- adjusted IRR chez les personnes ≥ 80 ans et les personnes entre 65-79 ans: respectivement 12,6 (8,5-18,5) et 6,9 (4,5-10,6)

- était **5 fois plus élevé pendant les périodes d'exposition à un AINS seul** (adjusted IRR : 5,2 ; IC 95% : 4,4-6,0). En chiffres absolus : 27 événements/100 personnes- années versus 7 événements/100 personnes-années. Ici aussi l'augmentation du risque était la plus élevée chez les femmes et les personnes âgées d'au moins 80 ans.



- adjusted IRR chez les femmes et les hommes : respectivement 6,4 (5,3-7,8) et 3,7 (2,9-4,8)
- adjusted IRR chez les personnes ≥ 80 ans et les personnes entre 65-79 ans : respectivement 5,6 (4,4-7,2) et 5 (4,1-6,1)

- **n'était pas plus élevé pendant les périodes d'exposition à un inhibiteur des cholinestérasés seul.** Selon les auteurs de l'étude, il est possible que cela soit lié au fait que les doses utilisées ne sont pas assez élevées pour provoquer un ulcère. Selon les auteurs de *La Revue Prescrire*, il est possible que cela soit aussi en partie dû au fait que certains patients déments ont des difficultés à communiquer leurs symptômes et à la réticence à réaliser une endoscopie chez ces patients.

Les résultats ne changeaient pas lorsqu'on tenait compte de l'utilisation d'autres médicaments qui influencent le risque d'ulcère ou de saignements (certains antidépresseurs, antiagrégants, corticoïdes en usage systémique) ou d'IPP's (qui ont un effet préventif sur les ulcères induits par les AINS).

On est en présence d'une étude observationnelle, avec les limitations habituelles de biais et facteurs confondants. Les limitations sont entre autres :

- l'absence de prise en compte des éventuels AINS ou antiagrégants délivrés sans prescription ;
- le fait que les données relatives aux médicaments sont basées sur les prescriptions et non sur la consommation effective de ces médicaments ;
- le fait qu'on ne puisse pas faire de différence entre les ulcères hémorragiques et non-hémorragiques.

Conclusions et commentaires du CBIP

- L'augmentation du risque d'ulcères gastro-duodénaux est importante lorsqu'on associe un AINS et un inhibiteur des cholinestérasés. Un risque à prendre en compte lors de la prescription et de la délivrance de cette association chez les patients ayant la maladie d'Alzheimer.
- Selon les auteurs de l'étude, les résultats suggèrent que les médecins devraient envisager l'arrêt d'AINS chez les utilisateurs chroniques (p.ex. en raison d'arthropathies inflammatoires), lorsqu'on démarre l'utilisation d'un inhibiteur des cholinestérasés, et de chercher des alternatives. Ils conseillent aussi de ne pas débiter un traitement par AINS en cas de douleur chez des patients déjà traités par un inhibiteur des cholinestérasés.
- La balance bénéfices-risques des médicaments contre l'Alzheimer (y compris les inhibiteurs des cholinestérasés) se discute, vu que leur effet est très limité et qu'ils ont beaucoup d'effets indésirables [voir Répertoire 10.11.].
- Vu que certains AINS sont disponibles sans prescription, il est important que le médecin informe aussi les aidants proches de l'augmentation importante du risque d'ulcère avec l'association.

Sources spécifiques :

1 Szilcz M, Wastesson JW et al. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers: a self-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2024;72:456-466 (DOI: 10.1111/jgs.18647).

2 Anticholinestérasiques + AINS : ulcères gastroduodénaux. *La Revue Prescrire* 2024;44 : 591 (août 2024).

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.