



HAL
open science

Médicaments de la gynécologie, de l'infectiologie, du métabolisme et de la neurologie

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure

► To cite this version:

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure. Médicaments de la gynécologie, de l'infectiologie, du métabolisme et de la neurologie. *Actualités Pharmaceutiques*, 2020, 59, pp.37 - 44. 10.1016/j.actpha.2020.06.021 . hal-03491529

HAL Id: hal-03491529

<https://hal.science/hal-03491529>

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Dochead dossier

Sous-dochead L'essentiel sur les nouveaux médicaments

Médicaments de la gynécologie, de l'infectiologie, du métabolisme et de la neurologie

Jacques Buxeraud^{a,*}

Professeur émérite des universités

Sébastien Faure^b

Professeur des universités

^a Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

^b Département de pharmacie, Faculté de santé, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

* *Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

Résumé

Les domaines de la gynécologie, de l'infectiologie, du métabolisme et de la neurologie se sont enrichis de nouvelles spécialités. Des médicaments complètent l'arsenal thérapeutique au bénéfice des patients.

© 2020

Mots clés – atrophie vulvo-vaginale ; hypercholestérolémie ; maladie de Wilson ; narcolepsie ; vaginose bactérienne ; virus de l'immunodéficience humaine

Summary à venir

© 2020

Keywords à venir

Un agent anti-infectieux et antiseptique à visée gynécologique, le chlorure de déqualinium (Vablys[®]), indiqué dans le traitement local de la vaginose bactérienne, mais aussi un traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée, la prastérone (Intrarosa[®]), sont venus renforcer la stratégie thérapeutique en gynécologie. Dans le secteur de l'infectiologie, un nouvel antirétroviral a été mis sur le marché pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), la doravirine (Pifeltro[®]), qui est associée à deux autres antirétroviraux sous le nom de Delstrigo[®]. Un hypolipémiant, inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT), indiqué chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, a été mis sur le marché sous la dénomination commune internationale lomitapide (Lojuxta[®]). Un nouveau médicament pour lutter contre la narcolepsie est désormais disponible en ville, le pitolisant (Wakix[®]). Quant à la trientine (Cuprior[®]), elle est destinée à traiter la maladie de Wilson. Il s'agit d'un agent chélateur du cuivre dont le principal mécanisme d'action est d'éliminer de l'organisme le cuivre absorbé en formant un complexe stable qui est ensuite éliminé par excrétion urinaire.

T1 Un agent anti-infectieux et antiseptique à visée gynécologique

TEG1 Spécialité : chlorure de déqualinium (Vablys®), laboratoire Gedeon Richter France.

TEG1 Présentation : comprimé vaginal à 10 mg (boîte de 6).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I.

TEG1 Pas de remboursement Sécurité sociale à la date du 1^{er} février 2019.

TEG1 Chlorure de déqualinium (Vablys®) est indiqué dans le traitement local de la vaginose bactérienne, chez les femmes de 18 à 65 ans.

T2 Mécanisme d'action

Le chlorure de déqualinium est un tensio-actif qui provoque une augmentation de la perméabilité cellulaire bactérienne et qui conduit à une perte d'activité enzymatique, entraînant ainsi la mort cellulaire. Son activité bactéricide est rapide. Ce produit est destiné à une action locale vaginale [1].

T2 Posologie

Le traitement consiste en la mise en place d'un comprimé vaginal par jour pendant six jours, le soir avant le coucher. Il doit être interrompu pendant les règles et repris ensuite.

T2 Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, il est fait mention de deux autres contre-indications :

- l'ulcération de l'épithélium vaginal et de la partie vaginale du col de l'utérus ;
- les jeunes filles qui ne sont pas encore réglées et qui, par conséquent, n'ont pas atteint la maturité sexuelle.

T2 Effets indésirables

TEG1 Les effets indésirables fréquents rapportés au cours des études cliniques sont une candidose vaginale, des pertes vaginales, un prurit vulvo-vaginal et une sensation de brûlure vulvo-vaginale.

TEG1 Divers autres effets moins fréquents peuvent survenir : céphalées, nausées, réactions allergiques... Pour en obtenir une liste exhaustive, il est nécessaire de consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

T2 Interactions médicamenteuses

TEG1 Les substances anioniques, comme les savons, les détergents et les surfactants, peuvent diminuer l'activité antimicrobienne des ammoniums quaternaires tels que le chlorure de déqualinium. Voilà pourquoi l'utilisation intravaginale concomitante de savons, de spermicides ou de douches vaginales n'est pas recommandée.

TEG1 La fonctionnalité des préservatifs en latex n'est pas altérée par les comprimés vaginaux du chlorure de déqualinium (Vablys®). Faute de données, l'utilisation concomitante de préservatifs sans latex et d'autres dispositifs intravaginaux n'est toutefois pas recommandée.

Encadré flottant

Chlorure de déqualinium (Vablys®), grossesse et allaitement

TEG1 Chlorure de déqualinium (Vablys®) ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité médicale.

TEG1 Le chlorure de déqualinium peut être utilisé pendant l'allaitement si l'état clinique de la patiente le justifie.

T1 Un traitement de l'atrophie vulvo-vaginale

TEG1 Spécialité : prastérone (Intrarosa[®]), laboratoire Théramex France.

TEG1 Présentation : ovule à 6,5 mg (boîte de 28 avec 6 applicateurs).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I.

TEG1 Pas de remboursement Sécurité sociale.

TEG1 La prastérone (Intrarosa[®]) est indiquée dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée présentant des symptômes modérés à sévères. Ce traitement ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois tous les six mois. Le traitement peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

T2 Mécanisme d'action

TEG1 La prastérone ou déhydroépiandrostérone (DHEA) est proche sur les plans biochimique et biologique à la DHEA humaine endogène. Administrée dans le vagin, elle est un précurseur inactif qui pénètre dans les cellules vaginales. Elle est convertie de manière intracellulaire en petites quantités d'estrogènes et d'androgènes spécifiques aux cellules, en fonction du niveau d'enzymes exprimées dans chaque type de cellule. Les effets bénéfiques sur les symptômes et les signes de l'atrophie vulvo-vaginale sont exercés à travers l'activation des récepteurs vaginaux estrogéniques et androgéniques. Sont observées une augmentation, liée aux estrogènes, du nombre de cellules superficielles et intermédiaires et une réduction du nombre de cellules parabasales dans la muqueuse vaginale. De plus, le pH vaginal diminue et se rapproche du pH physiologique, ce qui facilite le développement d'une flore bactérienne normale [2].

T2 Posologie

La dose recommandée est de 6,5 mg de prastérone (un ovule) administrée une fois par jour, au coucher.

T2 Oubli de dose

Une dose oubliée doit être prise dès que possible, sauf si l'administration de la dose suivante est prévue dans moins de huit heures. Il convient de ne pas prendre deux ovules pour compenser un oubli.

T2 Contre-indications

Il existe de nombreuses contre-indications à l'utilisation de prastérone (Intrarosa[®]), comme pour tout médicament ayant une activité hormonale : cancer, affection hépatique, thromboses, etc. Il convient de consulter le RCP pour en obtenir une liste exhaustive.

T2 Effets indésirables

Les pertes vaginales sont l'effet indésirable qui a été le plus couramment observé. Cela s'explique par la fonte de la graisse solide utilisée comme excipient, qui s'ajoute à une augmentation prévisible des sécrétions vaginales sous traitement. Toutefois, l'interruption de la prastérone (Intrarosa[®]) n'est pas requise.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 La nature et la fréquence des contrôles périodiques doivent être adaptées à chaque femme concernée durant le traitement.

TEG1 Tout changement observé au niveau des seins doit être signalé par la patiente à son médecin qui réalisera divers examens de contrôle, dont un frottis cervical et des mesures de la tension artérielle.

TEG1 Si l'une des situations suivantes est présente, est survenue antérieurement et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente doit être étroitement surveillée : fibromes utérins, endométriose, facteurs de risque thromboembolique, facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, hypertension, troubles hépatiques, diabète sucré, lithiase biliaire, migraine ou céphalée, lupus érythémateux disséminé, épilepsie, asthme, otospongiose, etc.

TEG1 Le traitement doit être interrompu en cas de problème hépatique, d'augmentation significative de la tension artérielle, de céphalée de type migraine inhabituelle et de grossesse. Il existe un risque de cancer (endomètre, sein, ovaire) en cas d'administration d'estrogènes. En conséquence, une surveillance appropriée est de règle (**encadré 1**).

TEG1 La prastérone (Intrarosa®) n'a pas été étudiée chez la femme présentant une maladie thromboembolique veineuse en cours ou passée. Or, il est bien connu qu'un traitement hormonal de substitution systémique (THS) est associé à un risque 1,3 à 3 fois supérieur de développer une thrombose veineuse, c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire.

TEG1 Des pertes vaginales peuvent apparaître en raison de la fonte de la base de graisse solide ainsi que de l'augmentation prévisible des sécrétions vaginales due au traitement. Elles ne doivent pas conduire à l'arrêt du traitement.

TEG1 L'utilisation de la prastérone (Intrarosa®) doit être évitée avec un préservatif, un diaphragme ou une cape cervicale en latex, car le matériau peut être endommagé par la préparation.

Encadré 1. À noter

La prastérone est métabolisée en composés estrogéniques. Les risques associés à un traitement hormonal de substitution systémique s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'estrogènes pour application vaginale pour lesquels l'exposition systémique aux estrogènes reste dans les valeurs normales postménopausiques. Cependant, ils doivent être pris en compte en cas d'utilisation prolongée ou répétée du produit.

T2 Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de la prastérone (Intrarosa®) avec un THS systémique (estrogènes seuls ou estroprogestatif, ou traitement avec androgènes) ou avec des estrogènes par voie vaginale n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée.

Encadré flottant

Prastérone (Intrarosa®), grossesse et allaitement

TEG1 Prastérone (Intrarosa®) n'est pas indiquée chez la femme en âge de procréer, y compris chez la femme enceinte.

TEG1 Prastérone (Intrarosa®) n'est pas indiquée durant l'allaitement.

T1 Un antiviral pour le traitement du VIH-1

TEG1 Spécialité : doravirine.

TEG1 Présentation : Pifeltro[®], comprimé pelliculé à 100 mg de doravirine seule (flacon de 30) ; Delstrigo[®], comprimé pelliculé à 100 mg de doravirine/300 mg de lamivudine et 245 mg de ténofovir disoproxil (flacon de 30), laboratoire MSD France.

TEG1 Prescription et délivrance : médicaments en liste I, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 100 %, collectivités et inscrits sur la liste de rétrocession.

TEG1 Amélioration du service médical rendu (ASMR) : V.

TEG1 Doravirine (Pifeltro[®]) et doravirine, lamivudine, ténofovir disoproxil (Delstrigo[®]) sont indiqués, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), à la lamivudine ou au ténofovir.

T2 Mécanisme d'action

La doravirine est un nouvel antirétroviral de la classe des INNTI utilisé comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [3-5].

T2 Posologie

TEG1 La dose recommandée est de :

- un comprimé de 100 mg pour doravirine (Pifeltro[®]) ;
- un comprimé à 100/300/245 mg à prendre une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture pour doravirine, lamivudine, ténofovir disoproxil (Delstrigo[®]).

TEG1 Des adaptations de posologie sont parfois nécessaires. En effet, en cas de coadministration avec la rifabutine, un comprimé de doravirine (Pifeltro[®]) à 100 mg doit être pris deux fois par jour (à environ douze heures d'intervalle). Si la coadministration avec d'autres inducteurs modérés du cytochrome (CYP) 3A (par exemple, dabrafénib, lésinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil et éthyle de télotristat) ne peut pas être évitée, un comprimé de 100 mg de doravirine (Pifeltro[®]) doit être pris deux fois par jour (à environ douze heures d'intervalle).

T2 Oubli de dose

TEG1 Un patient qui oublie de prendre une dose de doravirine (Pifeltro[®]) dans les douze heures suivant l'heure de prise habituelle doit la prendre dès que possible et poursuivre le traitement normalement.

TEG1 Si l'oubli est supérieur à douze heures, il doit prendre la dose suivante à son horaire habituel de prise, et jamais deux doses en même temps.

T2 Contre-indications

TEG1 En dehors de l'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, il est mentionné quelques autres contre-indications médicamenteuses.

TEG1 La coadministration avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A est contre-indiquée car des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de doravirine sont attendues (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifapentine, millepertuis, enzalutamide, lumacaftor, etc.).

TEG1 Il convient d'être prudent lorsque la doravirine est administrée à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

T2 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont les suivants : rêves anormaux, insomnie, céphalées, sensations vertigineuses, somnolence, nausées, diarrhée, flatulences douleurs abdominales, vomissements, rash, fatigue, augmentation des taux d'alanine aminotransférase.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Bien qu'il ait été démontré qu'une suppression virale efficace par un traitement antirétroviral réduit sensiblement le risque de transmission du VIH-1 par voie sexuelle, un risque résiduel de transmission ne peut être exclu. Des précautions visant à le prévenir doivent être prises conformément aux recommandations nationales.

TEG1 Une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du traitement antirétroviral combiné. Des cas de maladies auto-immunes ont également été rapportés.

TEG1 Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

T2 Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions médicamenteuses sont mentionnées pour les deux spécialités. Il est donc important, lors de toute dispensation, de se reporter au RCP ou à un logiciel de gestion des interactions.

Encadré flottant

Doravirine (Pifeltro[®]) et doravirine, lamivudine, ténofovir disoproxil (Delstrigo[®]), grossesse et allaitement

TEG1 Pendant la grossesse, il est préférable d'éviter l'utilisation de la doravirine par mesure de précaution.

TEG1 Il est déconseillé aux mères d'allaiter leur enfant pendant le traitement par doravirine (Pifeltro[®]) ou doravirine, lamivudine, ténofovir disoproxil (Delstrigo[®]), compte tenu du risque de transmission du VIH-1 et du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.

T1 Un hypolipémiant, inhibiteur sélectif de la PMT

TEG1 Spécialité : lomitapide (Lojuxta[®]), laboratoire Amryt Pharmaceuticals DAC.

TEG1 Présentation : gélule à 5, 10 et 20 mg (flacons de 28).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I, soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux services de cardiologie, d'endocrinologie, des maladies métaboliques, de médecine interne et de diabétologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 65 %.

TEG1 ASMR : IV.

TEG1 Lomitapide (Lojuxta[®]) est indiqué chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) confirmée. Il est utilisé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité [6].

T2 Mécanisme d'action

Le lomitapide est un inhibiteur sélectif de la PMT. La PMT est une protéine intracellulaire de transfert de lipides présente dans le lumen du réticulum endoplasmique qui assure la liaison et le transport de molécules individuelles de lipides entre les membranes. Elle joue un rôle clé dans l'assemblage des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B (Apo B) dans le foie et l'intestin. Son inhibition réduit la sécrétion de lipoprotéines et les concentrations circulantes de lipides transportés par des lipoprotéines, notamment du cholestérol et des triglycérides.

T2 Posologie

TEG1 La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour. Après deux semaines, elle peut être portée à 10 mg, puis, à des intervalles d'au moins quatre semaines, à 20, 40 et 60 mg (dose maximale recommandée).

TEG1 Cette évolution très progressive des doses est nécessaire afin de minimiser l'incidence et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux et l'augmentation des taux d'aminotransférases.

T2 Conditions de prise

L'administration avec des aliments pouvant augmenter l'exposition au lomitapide, le médicament doit être pris à jeun, au moins deux heures après le repas du soir. La teneur en graisses d'un repas récent peut avoir un effet défavorable sur sa tolérance gastro-intestinale.

T2 Conseils nutritionnels

TEG1 Un régime pauvre en graisses minimise la survenue et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux. Les patients doivent donc suivre un régime apportant moins de 20 % des calories sous forme de graisses avant de commencer le traitement et le poursuivre tant qu'il est maintenu. Ils doivent recevoir des conseils diététiques.

TEG1 Une diminution des taux d'acides gras essentiels et de vitamine E a été observée lors des études cliniques. En conséquence, pendant toute la durée du traitement, il est recommandé de prendre quotidiennement des compléments alimentaires apportant : 400 unités internationales (UI) de vitamine E, 200 mg d'acide linoléique, 110 mg d'acide eicosapentaénoïque, 210 mg d'acide alpha-linolénique et 80 mg d'acide docosahexaénoïque.

T2 Contre-indications

TEG1 Compte tenu du risque hépatique, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, et chez ceux dont les tests de la fonction hépatique sont anormaux de façon prolongée et inexplicée.

TEG1 Lomitapide (Lojuxta®) est également contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une maladie intestinale importante ou chronique connue, inflammatoire ou de malabsorption par exemple.

TEG1 La grossesse représente aussi une contre-indication.

TEG1 Enfin, diverses contre-indications médicamenteuses existent, en particulier l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4.

T2 Effets indésirables

TEG1 Les effets indésirables les plus graves rapportés pendant le traitement ont été des taux anormaux des aminotransférases.

TEG1 Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, dyspepsies, vomissements, douleurs, gêne et distension abdominales, constipation et flatulence).

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Le lomitapide peut provoquer une augmentation des taux des enzymes hépatiques, alanine aminotransférase (Alat) et aspartate aminotransférase (Asat), et une stéatose hépatique [7]. Les taux des Alat, des Asat, des phosphatases alcalines, de la bilirubine totale, de la gamma-glutamyl-transférase et de l'albumine sérique doivent être mesurés avant de commencer le traitement. Pendant la première année, il faut mesurer les valeurs des tests hépatiques (au minimum les taux d'Alat et d'Asat) avant chaque augmentation de dose ou une fois par mois, selon l'échéance qui se présente en premier. Au-delà, ces analyses doivent être réalisées au moins tous les trois mois et avant tout accroissement de dose. Au niveau du RCP, un tableau très précis permet l'ajustement de la dose et la surveillance des patients présentant des taux élevés d'aminotransférases.

TEG1 Un dépistage régulier d'une stéatohépatite ou d'une fibrose doit être effectué avant traitement, puis annuellement, à l'aide des techniques d'imagerie et des biomarqueurs spécifiques.

TEG1 Des cas de déshydratation ayant entraîné une hospitalisation ont été rapportés chez des personnes traitées par le lomitapide depuis sa commercialisation. Les patients doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation liée aux réactions indésirables gastro-intestinales et doivent prendre des précautions pour éviter une déplétion hydrique.

TEG1 Lomitapide (Lojuxta®) contenant du lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

T2 Interactions médicamenteuses

TEG1 Lomitapide (Lojuxta®) est contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 : les antifongiques azolés tels que l'itraconazole, le fluconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le posaconazole ; les antibiotiques macrolides, comme l'érythromycine et la clarithromycine ; les antibiotiques kétolidés tels que la télithromycine ; les inhibiteurs des protéases du VIH ; les bloqueurs de canaux calciques diltiazem et vérapamil, ainsi que le médicament antiarythmique dronédarone.

TEG1 De nombreuses autres interactions sont signalées : inhibiteurs faibles du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, statines (atorvastatine), jus de pamplemousse, anticoagulants coumariniques, agents hépatotoxiques, alcool, etc. Pour obtenir une liste exhaustive et explicative de ces interactions, il est nécessaire de se reporter au RCP.

Encadré flottant

Lomitapide (Lojuxta®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Avant d'instaurer le traitement chez les femmes en âge de procréer, des conseils appropriés concernant les méthodes efficaces de contraception doivent être donnés et une contraception efficace doit être prescrite. Les patientes qui prennent des contraceptifs oraux à base d'estrogènes doivent être averties d'une éventuelle perte d'efficacité en raison de diarrhées et/ou de vomissements.

TEG1 La grossesse contre-indique la prise de lomitapide (Lojuxta®).

TEG1 La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le médicament doit être prise, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

T1 Un médicament pour traiter la narcolepsie

TEG1 Spécialité : pitolisant (Wakix®), laboratoire Bioprojet Pharma.

TEG1 Présentation : comprimé pelliculé à 4,5 mg ou à 18 mg (flacons de 30).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I. Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil. Renouvellement non restreint

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 30 % et collectivités.

TEG1 ASMR : IV.

TEG1 Pitolisant (Wakix®) est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie.

T2 Mécanisme d'action

TEG1 Le principe actif pitolisant fonctionne en bloquant les récepteurs H3 cérébraux à l'histamine, ce qui conduit à augmenter l'activité de certaines cellules du cerveau, appelées les neurones à histamine, qui jouent un rôle important dans le maintien en état éveillé.

TEG1 Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse puissant, actif par voie orale du récepteur H3 de l'histamine. En bloquant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux, un système d'éveil majeur dont les projections s'étendent sur l'ensemble du cerveau. Le pitolisant module également divers systèmes de neurotransmetteurs, augmentant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau, sans toutefois augmenter la libération de dopamine dans le complexe striatal dont le noyau accumbens [8,9].

T2 Posologie

TEG1 La dose efficace de pitolisant (Wakix®) doit être la plus faible possible sans dépasser 36 mg par jour (18 mg chez l'insuffisant rénal). Elle doit être atteinte progressivement par palier, selon le schéma suivant :

- semaine 1 : 9 mg par jour (deux comprimés à 4,5 mg) ;
- semaine 2 : 18 mg par jour (un comprimé à 18 mg) par jour ou si besoin diminution à 4,5 mg par jour (un comprimé à 4,5 mg) ;
- semaine 3 : 36 mg par jour (deux comprimés à 18 mg).

En cas de nécessité, les doses peuvent être augmentées ou diminuées à tout moment.

TEG1 Les comprimés doivent être avalés en une prise le matin au cours du petit déjeuner et avant midi.

T2 Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, l'insuffisance hépatique sévère et l'allaitement contre-indiquent l'administration de pitolisant (Wakix®).

T2 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le pitolisant sont les suivants : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, irritabilité, sensations vertigineuses, dépression, tremblements, troubles du sommeil, fatigue, vomissements, vertiges, dyspepsie, augmentation du poids et douleur abdominale haute.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Le pitolisant doit être administré avec prudence :

- chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques (anxiété sévère, dépression sévère avec risque d'idées suicidaires) ;
- en cas de troubles gastriques liés à l'hyperacidité ou de coadministration avec des médicaments irritants gastriques tels que les corticostéroïdes ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;

- chez les sujets souffrant d'épilepsie sévère.

TEG1 En cas de changement de poids significatif, le traitement doit être réévalué par le médecin.

TEG1 Une légère augmentation de l'intervalle QTc peut se produire. Une surveillance étroite doit donc être assurée chez les patients à risque.

T2 Interactions médicamenteuses

TEG1 L'association du pitolisant avec les substrats du CYP3A4 et les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée.

TEG1 Les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (imipramine, clomipramine ou mirtazapine) peuvent modifier l'efficacité de pitolisant (Wakix[®]) car ils possèdent des propriétés antagonistes du récepteur de l'histamine H1 et peuvent annuler l'effet de l'histamine endogène libérée dans le cerveau sous l'effet du traitement.

TEG1 Les antihistaminiques (agonistes inverses des récepteurs H1) qui traversent la barrière hémato-encéphalique (maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine et mépyramine, par exemple) peuvent altérer l'efficacité du pitolisant.

TEG1 L'association de médicaments allongeant l'intervalle QT doit être effectuée sous une surveillance étroite.

TEG1 L'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis notamment) exige la mise en place d'une surveillance.

TEG1 Compte tenu du doublement de l'exposition au pitolisant, son administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, quinidine, terbinafine et cinacalcet, par exemple) doit être réalisée avec prudence. Un ajustement de la posologie en cas d'association pourra éventuellement être envisagé.

TEG1 Diverses autres interactions peuvent survenir : immunosuppresseurs, docétaxel, inhibiteurs de kinases, cisapride, pimozone, halofantrine, etc. Pour en obtenir une liste exhaustive, il est nécessaire de se reporter au RCP du produit.

Encadré flottant

Pitolisant (Wakix[®]), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins vingt et un jours après son arrêt. Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode doit être privilégiée.

TEG1 Le pitolisant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques pour le fœtus.

TEG1 L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.

T1 Un médicament pour traiter la maladie de Wilson

TEG1 Spécialité : trientine (Cuprior[®]), laboratoire Gmp-Orphan SA.

TEG1 Présentation : comprimé pelliculé à 150 mg (boîte de 72, sous plaquettes de 8).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 65 % et collectivités.

TEG1 ASMR : V.

TEG1 Trientine (Cuprior[®]) est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine (**encadré 2**).

Encadré 2. La maladie de Wilson [10]

TEG1 La maladie de Wilson est une maladie génétique secondaire liée à une accumulation de cuivre dans l'organisme. En l'absence de traitement, elle est mortelle. Le pronostic dépend de la sévérité des atteintes hépatiques et neurologiques, et de la prise à vie d'un traitement à base d'agent chélateur. En dehors des formes très sévères (atteintes hépatique et neurologique), la maladie de Wilson est traitée par les médicaments chélateurs à base de cuivre ou de zinc. L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir le taux de cuivre libre sérique dans des limites acceptables.

TEG1 Les sels de zinc et/ou la D-pénicillamine sont recommandés en première intention alors que la trientine l'est en deuxième intention. Comme la trientine, le zinc a un meilleur profil de tolérance que celui de la D-pénicillamine mais il agit plus lentement que la D-pénicillamine. Il est prescrit en monothérapie, notamment chez les patients asymptomatiques et comme traitement d'entretien ou en association à la D-pénicillamine.

TEG1 Plusieurs effets indésirables survenus sous D-pénicillamine peuvent entraîner l'arrêt du traitement : troubles cutanéomuqueux (précoces : éruption, prurit ; tardifs : gingivite, stomatite, lésion aphtoïde, toxidermie, pemphigus), rénaux (protéinurie), respiratoires (pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante), hématologiques (thrombopénie, agranulocytose et aplasie médullaire) et auto-immuns (myasthénie, polymyosite, lupus induit). Dans ce cas, les patients sont traités par trientine ou sels de zinc.

T2 Mécanisme d'action

La trientine est un agent chélateur du cuivre dont le principal mécanisme d'action est d'éliminer de l'organisme le cuivre absorbé en formant un complexe stable qui est ensuite éliminé par excrétion urinaire. La trientine peut également chélater le cuivre dans l'appareil digestif et inhiber ainsi son absorption [10,11].

Gyn_illus1

T2 Posologie

TEG1 La dose recommandée chez l'adulte est de 450 à 975 mg par jour (trois à six comprimés pelliculés et demi), dose fractionnée en deux à quatre prises.

TEG1 Chez les enfants âgés de 5 ans et plus, elle est généralement de 225 à 600 mg par jour (un comprimé pelliculé et demi à quatre comprimés pelliculés) fractionnée en deux à quatre prises.

TEG1 Ces doses sont exprimées en milligramme de trientine base et non en milligramme du sel de tétrachlorhydrate de trientine.

T2 Modalité de prise

TEG1 Trientine (Cuprior®) doit être pris à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après les repas et à intervalle d'au moins une heure avec d'autres médicaments, des aliments ou du lait.

TEG1 Les comprimés pelliculés sont avalés avec de l'eau. Ils sont sécables et peuvent être divisés en deux moitiés égales si nécessaire pour obtenir une dose plus précise ou pour faciliter l'administration.

T2 Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, aucune autre contre-indication n'est mentionnée.

T2 Effets indésirables

Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec la trientine. Une anémie ferriprive grave et une colite sévère peuvent survenir au cours du traitement.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Des suppléments de fer peuvent être nécessaires en cas d'anémie ferriprive. Ils doivent être administrés séparément de trientine (Cuprior®).

TEG1 Un suivi médical est nécessaire, ainsi qu'une surveillance de la cuprémie et de la cuprurie.

L'objectif du traitement d'entretien est de maintenir le taux de cuivre libre sérique dans des limites acceptables (le taux normal de cuivre libre sérique est généralement de 100 à 150 µg/L). Chez les patients présentant une insuffisance rénale traités par la trientine, le contrôle adéquat des symptômes et de la cuprémie doit être effectué régulièrement.

TEG1 Une aggravation des symptômes cliniques, y compris une détérioration neurologique, peut être observée au début du traitement chélateur en raison d'un excès de cuivre libre sérique lors de la réponse initiale.

TEG1 Un risque éventuel de carence en cuivre peut survenir. La surveillance de la cuprémie est donc importante, en particulier dans les situations où les besoins peuvent changer, par exemple pendant la grossesse et chez les enfants.

T2 Interactions médicamenteuses

TEG1 Bien qu'il n'existe pas de données indiquant que les antiacides à base de calcium ou de magnésium modifient l'efficacité de la trientine, il est conseillé de séparer leur administration.

TEG1 L'association avec le zinc n'est pas recommandée.

TEG1 Si une supplémentation ferrique est nécessaire, le fer doit être pris au moins deux heures après la trientine (Cuprior®).

Encadré flottant

Trientine (Cuprior®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Trientine (Cuprior®) ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque du traitement chez chaque patiente. La femme enceinte doit être étroitement surveillée afin de détecter une anomalie fœtale éventuelle et pour suivre sa cuprémie. La dose de trientine utilisée doit être ajustée afin de maintenir le taux de cuivre sérique dans des limites normales.

TEG1 La décision d'interrompre l'allaitement ou de ne pas instaurer ou d'interrompre le traitement avec trientine (Cuprior®) doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Paitraud D. VABLYS 10 mg comprimé vaginal (déqualinium chlorure) : nouvel anti-infectieux et antiseptique local. Actualités Vidal. 4 avril 2019.

www.vidal.fr/actualites/23168/vablys_10_mg_comprime_vaginal_dequalinium_chlorure_nouvel_anti_infectieux_et_antiseptique_local/.

[2] Paitraud D. INTRAROSA ovule (prastéron) : nouveau médicament dans la prise en charge de l'atrophie vulvovaginale chez la femme ménopausée. Actualités Vidal. 27 mai 2019.

www.vidal.fr/actualites/23232/intrarosa_ovule_prasterone_nouveau_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_l_atrophie_vulvovaginale_chez_la_femme_menopausee/.

[3] Cochois I. VIH-1 : doravirine, nouvel antiviral formulé seul (PIFELTRO) ou en association (DELSTRIGO). Actualités Vidal. 19 septembre 2019.

www.vidal.fr/actualites/23876/vih_1_doravirine_nouvel_antiviral_formule_seul_pifeltro_ou_en_association_delstrigo/.

[4] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. PIFELTRO (doravirine), antirétroviral. Avril 2019. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/pifeltro_synthese_ct17495.pdf.

[5] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. DELSTRIGO (doravirine, lamivudine, ténofovir disoproxil), association d'antirétroviraux. Avril 2019. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/delstrigo_synthese_ct17494.pdf.

[6] Cochois I. Hypercholestérolémie familiale homozygote : LOJUXTA gélule (lomitapide), nouveau principe actif hypolipémiant. Actualités Vidal. 27 mars 2019.

www.vidal.fr/actualites/23131/hypercholesterolemie_familiale_homozygote_lojuxta_gelule_lomitapide_nouveau_principe_actif_hypolipemiant/.

[7] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Brochure d'information destinée au patient.

www.ansm.sante.fr/content/download/160485/2101725/version/2/file/Lojuxta_brochure_patient_V1_2018_12.pdf.

[8] Paitraud D. Narcolepsie : WAKIX comprimé pelliculé (pitolisant) désormais disponible en ville. Actualités Vidal. 22 mai 2019.

www.vidal.fr/actualites/23223/narcolepsie_wakix_comprime_pellicule_pitolisant_desormais_disponible_en_ville/.

[9] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. WAKIX (pitolisant), antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 à l'histamine. Juin 2016. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/wakix_synthese_ct14970.pdf.

[10] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. CUPRIOR (trientine tétrachlorhydrate), chélateur du cuivre. Février 2019. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/cuprior_synthese_ct17264.pdf.

[11] Cochois I. Maladie de Wilson : CUPRIOR, nouveau chélateur de cuivre disponible en ville. Actualités Vidal. 17 juin 2019.

www.vidal.fr/actualites/23343/maladie_de_wilson_cuprior_nouveau_chelateur_de_cuivre_disponible_en_ville/.

Illustrations

Gyn_illus1

© rakencja/stock.adobe.com

Légende :

La prastérone est indiquée dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée présentant des symptômes modérés à sévères, perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Sur 1 colonne près de son appel

Gyn_illus2

© jonnysek/stock.adobe.com

Légende :

La trientine est un agent chélateur du cuivre dont le principal mécanisme d'action est d'éliminer de l'organisme le cuivre absorbé en formant un complexe stable qui est ensuite éliminé par excrétion urinaire.

Sur 1 colonne près de son appel



