



HAL
open science

Médicaments de la dermatologie, de la pneumologie et de la diabétologie

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure

► **To cite this version:**

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure. Médicaments de la dermatologie, de la pneumologie et de la diabétologie. *Actualités Pharmaceutiques*, 2020, 59, pp.29 - 36. 10.1016/j.actpha.2020.06.020 . hal-03492348

HAL Id: hal-03492348

<https://hal.science/hal-03492348>

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 dermatologie, de la pneumologie et de la diabétologie

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

Trois secteurs de la thérapeutique ont accueilli de nouveaux médicaments de biothérapie au cours de l'année 2019. Il s'agit de la dermatologie, de la pneumologie et de la diabétologie.

© 2020

Mots clés – asthme ; dermatite atopique ; diabète ; mucoviscidose ; psoriasis en plaques

Summary à venir

© 2020

Keywords à venir

De nouveaux anticorps monoclonaux ont été mis sur le marché en 2019 : le dupilumab (Dupixent[®]) pour traiter la dermatite atopique et l'asthme sévère, le guselkumab (Tremfya[®]) qui permet de lutter contre le psoriasis en plaques, et le benralizumab (Fasenra[®]), indiqué dans le traitement de l'asthme à éosinophiles. lumacaftor/ivacaftor (Orkambi[®]), qui associe deux principes actifs, le lumacaftor et l'ivacaftor, est désormais disponible en ville pour traiter la mucoviscidose. Enfin, un nouvel analogue de *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1), le sémaglutide (Ozempic[®]), a enrichi le traitement du diabète de type 2.

T1 Un anticorps monoclonal pour la dermatite atopique et l'asthme

TEG1 Spécialité : dupilumab (Dupixent[®]), laboratoire Sanofi Aventis France.

TEG1 Présentation : solution injectable par voie sous-cutanée (SC) à 300 mg en seringue préremplie de 2 mL (boîte de 2).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne ou en pédiatrie. Médicament d'exception.

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 65 % et collectivités dans la seule indication : traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

TEG1 Amélioration du service médical rendu (ASMR) : III pour la dermatite atopique seulement. En l'absence de comparaison directe entre le dupilumab (Dupixent®) et les biothérapies (reslizumab [Cinqaero®], benralizumab [Fasenra®], mépolizumab [Nucala®], omalizumab [Xolair®]), la place de ce médicament parmi les autres biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

TEG1 Le dupilumab (Dupixent®) bénéficie aujourd'hui de deux indications principales :

- le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ;
- le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus avec les caractéristiques suivantes :
 - asthme associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée,
 - asthme insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

T2 Mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type immunoglobulines G4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine 4 (IL-4) et de l'interleukine 13 (IL-13). L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2 telles que la dermatite atopique et l'asthme. Le blocage de la voie de l'IL-4/IL-13 avec le dupilumab diminue l'action de plusieurs médiateurs de l'inflammation de type 2 [1-3].

T2 Posologie dans la dermatite atopique

TEG1 La dose initiale est de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines par injection SC. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible de recourir à des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles (visage, cou, zones intertrigineuses, parties génitales).

TEG1 Si aucune réponse n'intervient après seize semaines, l'arrêt du traitement est envisagé.

Toutefois, certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en le poursuivant après ce délai.

T2 Posologie dans l'asthme

TEG1 La dose recommandée chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est :

- dans l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou l'asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère, une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines par injection SC ;
- dans les autres situations, une dose initiale de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines par injection SC.

TEG1 Si une corticothérapie orale est associée, la dose de corticostéroïdes peut être diminuée progressivement dès qu'une amélioration clinique avec dupilumab (Dupixent®) est observée.

TEG1 Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours, la décision de poursuivre ou non son administration doit être réévaluée au moins une fois par an par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme.

T2 Administration

TEG1 L'injection se réalise par voie SC (cuisse, abdomen, partie supérieure du bras, excepté dans les 5 cm entourant le nombril), en alternant les sites. L'auto-injection par le patient est envisageable après apprentissage de la technique.

TEG1 Lors de l'administration de la dose initiale, les deux injections de 300 mg sont effectuées dans des sites différents.

T2 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique l'usage du dupilumab.

T2 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite et l'herpès buccal.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), l'administration doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté instauré.

TEG1 Le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes aigus d'asthme, les exacerbations, un bronchospasme aigu ou un état de mal asthmatique.

TEG1 Les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement par dupilumab (Dupixent®). Les réductions de la dose de corticostéroïdes doivent être progressives et réalisées sous le contrôle d'un médecin.

Encadré flottant

Les phénotypes de l'asthme

Le phénotypage de l'asthme sévère pourrait améliorer la prise en charge des patients en permettant aux médecins d'adapter le traitement à la cause sous-jacente de la maladie : « *Le phénotypage de l'asthme permet de mieux comprendre la pathologie asthmatique, de prévoir l'évolution de la maladie et donc de mieux traiter les patients. Il passe par le recueil des données cliniques : l'histoire de la maladie, les facteurs favorisants de l'asthme tels que les allergies ou l'obésité, les critères de sévérité potentiellement présents... Certaines données paracliniques doivent être également connues comme le taux d'éosinophilie sanguine. On peut ainsi définir plusieurs profils de malades. Le premier profil est appelé profil inflammatoire ou Th2. Le second profil correspond au profil non Th2 dont les mécanismes sont encore peu connus. On accède alors à des thérapeutiques ciblées, dont l'intérêt est particulièrement important chez les patients asthmatiques sévères non contrôlés. On utilise ainsi différents traitements personnalisés. L'exemple le plus connu est l'omalizumab, un anticorps anti-immunoglobines E très efficace chez les sujets ayant un profil inflammatoire mais d'autres traitements, comme les anticorps monoclonaux anti-interleukines 5 (IL-5) ou IL-13 semblent également efficaces.* »

D'après Begne C. Les phénotypes de l'asthme. Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2015;7(2):69-71.

TEG1 Le dupilumab (Dupixent®) peut altérer la réponse immunitaire contre les infections par des helminthes en inhibant la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13. Les patients concernés par ces infections doivent être traités avant de débuter son administration. Si des personnes sont infectées au cours du traitement et ne répondent pas au médicament antihelminthique, la prise de dupilumab doit être interrompue jusqu'à la guérison de l'infection.

TEG1 Une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard doit conduire à effectuer un examen ophtalmologique.

TEG1 Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement. Il est donc recommandé de vérifier que les vaccinations sont à jour. Les patients sous dupilumab peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants.

T2 Interactions médicamenteuses

Aucune interaction significative n'est réellement attendue avec dupilumab (Dupixent®).

Encadré flottant

Dupixent®, grossesse et allaitement

TEG1 Le dupilumab ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

TEG1 La décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement par dupilumab doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard de celui du traitement pour la femme.

T1 Un anticorps monoclonal pour le psoriasis en plaques

TEG1 Spécialité : guselkumab (Tremfya®), laboratoire Janssen-Cilag.

TEG1 Présentation : solution injectable à 100 mg/1 mL en seringue et en stylo préremplis (boîte de 1).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I, soumis à prescription initiale hospitalière d'une durée d'un an. Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie et en médecine interne. Médicament d'exception.

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 65 %.

TEG1 ASMR : V.

TEG1 Le guselkumab (Tremfya®) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique [4,5].

Der_illus1

T2 Mécanisme d'action

Le guselkumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, de type immunoglobuline, dirigé contre l'IL-23. En effet, les taux d'IL-23 sont élevés dans la peau des patients atteints de psoriasis en plaques.

T2 Posologie

TEG1 La dose recommandée est de 100 mg en injection SC aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les huit semaines. Après une formation adaptée à la technique d'injection SC, les patients peuvent s'administrer guselkumab (Tremfya®). Cependant, le médecin doit assurer leur strict suivi médical.

TEG1 L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de seize semaines de prise.

T2 Contre-indications

L'hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients ainsi qu'une infection active et cliniquement importante (tuberculose [TB] active, par exemple) contre-indiquent la prise de guselkumab (Tremfya®).

T2 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est l'infection des voies respiratoires supérieures. Divers autres effets ont été rapportés : gastro-entérite, infection à *Herpes simplex*, dermatophytose, céphalée, diarrhée, urticaire, arthralgie et érythème au site d'injection.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 En cas de survenue de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection aiguë ou chronique cliniquement importante, les patients doivent consulter un médecin. Le traitement par guselkumab (Tremfya®) peut être interrompu jusqu'à la guérison de cet épisode.

TEG1 Il est nécessaire de dépister une éventuelle infection tuberculeuse avant d'initier le traitement. Les signes et les symptômes d'une TB active doivent être surveillés pendant et après. Dans certains cas, un traitement anti-TB doit être envisagé avant la mise en place du guselkumab (Tremfya®).

TEG1 Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit. Certaines sont survenues plusieurs jours après le traitement par guselkumab, notamment des urticaires et des dyspnées.

TEG1 La réalisation de l'ensemble des vaccins appropriés doit être envisagée avant l'initiation du traitement par guselkumab (Tremfya®), conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Les vaccins vivants ne doivent pas être utilisés de façon concomitante. Le traitement doit être suspendu pendant au moins douze semaines avant toute vaccination par un vaccin vivant viral ou bactérien ; il peut être repris au moins deux semaines après.

T2 Interactions médicamenteuses

Aucune interaction significative n'est réellement attendue.

Encadré flottant

Tremfya®, femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Une méthode contraceptive efficace doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à au moins douze semaines après son arrêt.

TEG1 Pendant la grossesse, il est préférable d'éviter l'utilisation de guselkumab (Tremfya®) par mesure de précaution.

TEG1 La décision d'interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à douze semaines après la dernière dose ou d'interrompre le traitement par guselkumab (Tremfya®) doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard de celui du traitement pour la femme.

T1 Un anticorps monoclonal pour l'asthme à éosinophiles

TEG1 Spécialité : benralizumab (Fasenra®), laboratoire AstraZeneca.

TEG1 Présentation : solution injectable SC à 30 mg en seringue préremplie à usage unique (boîte de 1).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I, soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie. Médicament d'exception.

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 65 % et collectivités.

TEG1 ASMR : IV dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

TEG1 Le benralizumab (Fasenra®) est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des bêta-agonistes de longue durée d'action (*encadré 1*). Ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme [6-8].

Encadré 1. Asthme sévère et asthme à éosinophiles [6]

TEG1 L'asthme sévère est défini comme un asthme non contrôlé malgré un traitement par corticoïdes inhalés à doses moyennes ou fortes en association, au minimum, avec un bronchodilatateur de longue durée d'action ou nécessitant ce traitement pour parvenir au contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations.

TEG1 Le rôle des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes chez les patients asthmatiques est démontré. Leur présence dans l'expectoration, dans le liquide de lavage alvéolaire ou dans le sang permet de définir un phénotype éosinophilique. Il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins qui définisse un asthme à éosinophiles.

T2 Mécanisme d'action

Le benralizumab est un anticorps monoclonal antiéosinophiles. Il se lie à la sous-unité alpha du récepteur humain de l'IL-5 avec une affinité et une spécificité élevées. Cela provoque l'apoptose des éosinophiles et des basophiles par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps accrue, qui réduit l'inflammation éosinophilique. Le récepteur de l'IL-5 est spécifiquement exprimé à la surface des éosinophiles et des basophiles.

T2 Posologie

La dose recommandée est de 30 mg par injection SC (cuisse, abdomen, partie supérieure du bras) une fois toutes les quatre semaines pour les trois premières doses, puis une fois toutes les huit semaines par la suite.

T2 Traitement au long cours

Le benralizumab (Fasenra®) est destiné à un traitement au long cours. La décision de le poursuivre ou non doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins.

T2 Auto-injection possible

Si le médecin prescripteur juge que cela est adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer le benralizumab (Fasenra®) après avoir reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection SC ainsi que les signes et les symptômes des réactions d'hypersensibilité devant les alerter sur la nécessité d'un suivi médical.

T2 Contre-indications

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

T2 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des réactions anaphylactiques ont été également observées (urticaire, urticaire papuleuse et éruption cutanée, par exemple).

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître dans les heures qui suivent l'administration, mais également survenir plus tardivement (après quelques jours). Les patients doivent donc être surveillés pendant une période suffisante après l'administration de benralizumab.

TEG1 Il est déconseillé d'arrêter brutalement les corticoïdes après l'instauration du traitement par benralizumab (Fasenra®). Si une réduction des doses de corticoïdes est envisagée, celle-ci doit être progressive et réalisée sous le contrôle d'un médecin.

TEG1 Infection par des helminthes. Les éosinophiles peuvent être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines infections par les helminthes. Il convient de traiter les patients présentant des infestations helminthiques préexistantes avant l'instauration du traitement par benralizumab (Fasenra®) ou acquises.

T2 Interactions médicamenteuses

Aucune interaction significative n'est réellement attendue.

Encadré flottant

Fasenra®, femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Une méthode contraceptive efficace est préconisée pendant le traitement.

TEG1 Pendant la grossesse, il est préférable d'éviter l'utilisation de benralizumab (Fasenra®) par mesure de précaution.

TEG1 La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre ou de s'abstenir d'utiliser benralizumab (Fasenra®) doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard de celui du traitement pour la femme.

T1 Un médicament pour la mucoviscidose disponible en ville

TEG1 Spécialité : lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®), laboratoire Vertex Pharmaceuticals.

TEG1 Présentation :

- comprimés pelliculés à 100 mg/125 mg pour les enfants de 6 à 11 ans et à 200 mg/125 mg pour les patients de 12 ans et plus en conditionnement de 112 (quatre boîtes de 28) ;
- granulés en sachet à 100 mg/125 mg ou 150 mg/188 mg (boîte de 56).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament de liste I. Prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 65 % et collectivités.

TEG1 ASMR : IV.

TEG1 Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)*. Il existe depuis peu sous plusieurs dosages :

- comprimés à 200 mg/125 mg pour les patients de 12 ans et plus ;

- comprimés à 100 mg/125 mg pour les enfants de 6 à 11 ans ;
 - granulés en sachets, à 100 mg/125 mg ou 150 mg/188 mg pour les enfants âgés de 2 à 5 ans.
- La spécialité lumacaftor/ivacaftor (Orkambi[®]) est désormais disponible en officine de ville.

Der_illus2

T2 Mécanisme d'action

TEG1 Dans la mucoviscidose, la mutation F508del affecte la protéine CFTR ; type de canal chlorure. Mutation la plus fréquente, elle est à l'origine d'une forme relativement sévère de mucoviscidose.

TEG1 Pour soigner cette affection, deux principes actifs synergiques sont associés :

- le lumacaftor, un correcteur de CFTR qui agit directement sur la protéine F508del-CFTR pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaires, en augmentant la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire ;
 - l'ivacaftor, qui potentialise l'activité de la protéine CFTR et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR à la surface cellulaire.
- L'effet combiné de ces deux principes actifs est une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines F508del-CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures [9,10].

T2 Posologie

TEG1 La posologie à respecter dépend de l'âge ou du poids du patient (*tableaux 1 et 2*).

Des adaptations sont nécessaires en cas d'insuffisance hépatique (se reporter au résumé des caractéristiques du produit [RCP]).

TEG1 La prise du médicament doit avoir lieu immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses. Les comprimés doivent être avalés entiers sans être croqués, fractionnés ou dissous. Le contenu de chaque sachet de granulés doit être entièrement mélangé avec une cuillère à café (5 mL) d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge de l'enfant et ingéré en totalité.

TEG1 En cas d'oubli d'une prise depuis moins de six heures, la dose prévue doit être administrée avec un repas ou une collation contenant des graisses. Si un délai de plus de six heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la prise suivante à l'heure habituelle. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser.

Tableau 1. Posologie de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi[®]) comprimés chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Âge	Dose de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi [®])	Dose quotidienne totale
6 à 11 ans	2 cp de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	Lumacaftor 400 mg/ivacaftor 500 mg
12 ans et plus	2 cp de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	Lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg

Cp : comprimés.

Tableau 2. Posologie de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi[®]) granulés en sachet chez les enfants de 2 à 5 ans.

Poids de l'enfant de 2 à 5 ans	Dose de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)	Dose quotidienne totale
< 14 kg	1 sachet 100 mg/125 mg toutes les 12 heures, soit 2 sachets par jour	Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg
≥ 14 kg	1 sachet 150 mg/188 mg toutes les 12 heures, soit 2 sachets par jour	Lumacaftor 300 mg/ivacaftor 376 mg

T2 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique l'usage de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®). La prudence est recommandée en cas d'utilisation du lumacaftor/ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale.

T2 Effets indésirables

TEG1 Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients âgés de 12 ans et plus lors des études de phase III contrôlées contre placebo étaient une dyspnée (14 % *versus* 7,8 % avec le placebo), des diarrhées (11 % *versus* 8,4 %) et des nausées (10,2 % *versus* 7,6 %).

TEG1 Les effets indésirables graves survenus dans au moins 0,5 % des cas étaient des événements hépatobiliaires, tels qu'une augmentation du taux de transaminases, une hépatite cholestatique et une encéphalopathie hépatique.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Des événements respiratoires tels qu'une gêne thoracique, une dyspnée et une respiration anormale ont été observés, le plus souvent en début du traitement.

TEG1 La pression artérielle doit être surveillée régulièrement.

TEG1 Le risque d'atteinte hépatique liée au traitement ne pouvant être exclu, il est recommandé de réaliser un bilan biologique hépatique (taux d'alanine aminotransférase [Alat], d'aspartate aminotransférase [Asat] et de bilirubine) avant le début du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor, tous les trois mois pendant la première année, puis une fois par an. Chez les patients présentant des antécédents d'augmentation de ces taux, une surveillance plus fréquente doit être envisagée.

TEG1 Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des enfants et des adolescents traités par l'association lumacaftor/ivacaftor et par l'ivacaftor en monothérapie. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés chez les patients pédiatriques recevant ce traitement.

T2 Interactions médicamenteuses

De très nombreuses interactions médicamenteuses sont susceptibles de survenir. Aussi, il est important d'en réaliser une détection soigneuse lors de toute dispensation de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®).

Encadré flottant

Orkambi[®], femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Les contraceptifs hormonaux, qu'ils soient administrés par voie orale, injectable, transdermique ou par des dispositifs implantables, ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception efficace en cas d'administration concomitante avec lumacaftor/ivacaftor (Orkambi[®]).

TEG1 Pendant la grossesse, il est préférable d'éviter l'utilisation du lumacaftor/ivacaftor par mesure de précaution, sauf si l'état clinique de la femme justifie ce traitement.

TEG1 La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre ou de s'abstenir du traitement avec l'association lumacaftor/ivacaftor doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard de celui du traitement attendu pour la femme qui allaite.

T1 Un analogue de GLP-1 pour le diabète de type 2

TEG1 Spécialité : sémaglutide (Ozempic[®]), laboratoire Novo Nordisk.

TEG1 Présentation : solution injectable SC à 0,25, 0,5 et 1 mg ; stylos préremplis jetables avec cartouches de 1,5 mL (dosages à 0,25 et 0,5 mg) ou 3 mL (dosage à 1 mg).

TEG1 Prescription et délivrance : médicament en liste I.

TEG1 Remboursement Sécurité sociale à 65 % et collectivités.

TEG1 ASMR : V.

TEG1 Le sémaglutide (Ozempic[®]) est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ;
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

T2 Mécanisme d'action

TEG1 Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Il active le récepteur du GLP-1, la cible même du GLP-1 natif, hormone physiologique exerçant plusieurs effets sur la régulation du glucose et de l'appétit, ainsi que sur le système cardiovasculaire. Les effets sur le glucose et l'appétit sont spécifiquement médiés *via* les récepteurs du GLP-1 dans le pancréas et le cerveau, mais également exprimés au niveau du cœur, du système vasculaire, du système immunitaire et des reins.

TEG1 Le sémaglutide réduit la glycémie :

- en stimulant la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante ;
- en réduisant la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est élevée.

TEG1 Certaines autres caractéristiques pharmacologiques méritent d'être connues :

- le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale ;
- lors d'une hypoglycémie, le sémaglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer celle du glucagon ;
- il réduit le poids corporel et la masse grasse en diminuant les apports énergétiques, entraînant une diminution générale de l'appétit ;
- il diminue la préférence pour les aliments à forte teneur en graisses ;
- il exerce un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques, abaisse la pression artérielle systolique et fait régresser l'inflammation ;
- enfin, lors d'études chez l'animal, il a même été montré qu'il atténue le développement de l'athérosclérose en empêchant la progression de la plaque aortique et en y réduisant l'inflammation [11,12].

TEG1 Comparé au GLP-1 natif, le sémaglutide a une demi-vie prolongée d'environ une semaine, ce qui permet de l'administrer en SC hebdomadairement. Le principal mécanisme d'action prolongé est la liaison à l'albumine, qui entraîne une baisse de la clairance rénale et une protection contre la dégradation métabolique. De plus, le sémaglutide est stabilisé de manière à éviter la dégradation par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4.

T2 Posologie

TEG1 La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine.

TEG1 Après quatre semaines de traitement, elle doit être portée à 0,5 mg une fois par semaine.

TEG1 Après au moins quatre semaines à cette dose, elle peut être portée à 1 mg hebdomadaire pour optimiser le contrôle glycémique.

Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose de sémaglutide (Ozempic®).

T2 Administration du produit

L'injection par voie SC (abdomen, cuisse, haut du bras) se réalise quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins trois jours. Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il convient de maintenir une injection par semaine.

T2 Association avec d'autres antidiabétiques

TEG1 Lorsque le sémaglutide (Ozempic®) est adjoint à un traitement existant par metformine, ce dernier peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'il est associé à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

TEG1 Lors de l'initiation d'un traitement par sémaglutide (Ozempic®) en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique peut s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie.

T2 Oubli de dose

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les cinq jours suivants. Si plus de cinq jours se sont écoulés, elle ne doit pas être prise, il faut attendre la dose suivante prévue. Dans chacun de ces cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel.

T2 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique la prise de sémaglutide (Ozempic®). Ce dernier n'est toutefois pas recommandé chez les personnes présentant une insuffisance rénale au stade terminal.

T2 Effets indésirables

Les effets les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques ont été les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions sont d'intensité légère ou modérée et de courte durée. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement sont de nature gastro-intestinale.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Les réactions au site d'injection sont de faible intensité.

TEG1 Le sémaglutide (Ozempic®) peut générer des effets indésirables gastro-intestinaux, surtout au cours des premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent y être davantage sujets. Les troubles digestifs doivent être pris en compte lors du traitement des individus présentant une altération de la fonction rénale, car les nausées, les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation susceptible de détériorer la fonction rénale.

TEG1 Des cas de pancréatite aiguë ayant été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de cette pathologie.

TEG1 Un risque accru de complications a été observé chez les sujets souffrant de rétinopathie diabétique traités par insuline et sémaglutide. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif et être pris en charge selon les recommandations cliniques. Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation provisoire de la rétinopathie diabétique, cependant d'autres mécanismes ne peuvent pas être exclus.

T2 Interactions médicamenteuses

TEG1 Avec les médicaments nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide, le sémaglutide doit être utilisé avec prudence (retard de la vidange gastrique).

TEG1 Lors de l'initiation du traitement chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller fréquemment l'*international normalized ratio*.

Encadré flottant

Ozempic® , femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 L'utilisation d'une contraception est recommandée durant le traitement.

TEG1 Pendant la grossesse, le sémaglutide ne doit pas être utilisé. En amont de tout projet de grossesse, le traitement doit être interrompu au moins deux mois avant en raison de sa longue demi-vie.

TEG1 Pendant l'allaitement, l'utilisation du sémaglutide est proscrite.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

[1] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. DUPIXENT (dupilumab), médicament de la dermatite non corticoïde. Juillet 2018. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/dupixent_synthese_ct16005.pdf.

[2] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Dupixent (dupilumab). Avis du 11 décembre 2019. www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17909_DUPIXENT_PIC_EI_Avis3_CT17909&17925_EPI654.pdf.

[3] Cochois I. DUPIXENT (dupilumab) : premier traitement biologique systémique dans la dermatite atopique. Actualités Vidal. 20 mars 2019. www.vidal.fr/actualites/23156/dupixent_dupilumab_premier_traitement_biologique_systemique_dans_la_dermatite_atopique/.

[4] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Tremfya (guselkumab), immunosuppresseur inhibiteur de l'interleukine 23. Octobre 2018. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/tremfya_synthese_ct16892.pdf.

[5] Paitraud D. Psoriasis en plaques : TREMFYA (guselkumab) disponible en stylo prérempli. Actualités Vidal. 3 juin 2019. www.vidal.fr/actualites/23316/psoriasis_en_plaques_tremfya_guselkumab_disponible_en_stylo_prerempli/.

[6] Haute Autorité de santé (HAS). Bon usage du médicament. Fasenra (benralizumab) et Nucala (mépolizumab) dans le traitement de l'asthme sévère. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/cteval395_bum_fasenra_nucala_cd4072019.pdf.

[7] Paitraud D. Asthme sévère à éosinophiles : FASENRA (benralizumab), nouvel anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'IL-5. Actualités Vidal. 6 février 2019. www.vidal.fr/actualites/23105/asthme_severe_a_eosinophiles_fasenra_benralizumab_nouvel_antiorps_monoclonal_inhibiteur_du_recepteur_de_l_il_5/

[8] Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Benralizumab. Avis du 5 septembre 2018. www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16927_FASENRA_INS_PIC_Avis2_CT16927.pdf.

[9] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor), correcteur et potentialisateur du gène CFTR. Juin 2016. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/orkambi_synthese_ct14927.pdf.

[10] Cochois I. Mucoviscidose : passage en ville d'ORKAMBI et nouveau dosage pour les enfants de 6 à 11 ans. Actualités Vidal. 19 décembre 2019. www.vidal.fr/actualites/24052/mucoviscidose_passage_en_ville_d_orkambi_et_nouveau_dosage_pour_les_enfants_de_6_a_11_ans/.

[11] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. OZEMBIC (semaglutide), antidiabétique. Février 2019. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/ozempic_synthese_ct17176.pdf.

[12] Cochois I. Diabète de type 2 : OZEMPIC, nouvel analogue du GLP-1 en injection hebdomadaire sous-cutanée. Actualités Vidal. 25 avril 2019. www.vidal.fr/actualites/23196/diabete_de_type_2_ozempic_nouvel_analogue_du_glp_1_en_injection_hebdomadaire_sous_cutanee/.

Illustrations

Der_illus1

© Nataba/stock.adobe.com

Légende :

Le guselkumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, de type immunoglobuline, dirigé contre l'IL-23, dont les taux sont élevés dans la peau des patients atteints de psoriasis en plaques.

Sur 1 colonne près de son appel

Der_illus2

© Aleksandar Todorovic/stock.adobe.com

Légende :

Lumacaftor/ivacaftor est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*.

Sur 1 colonne près de son appel



