FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FÉVRIER 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

Arrêt de commercialisation de la seule spécialité à base de warfarine (Marevan®) en Belgique

Assouplissement des conditions de remboursement des médicaments à action directe contre l'hépatite C, depuis le 1er janvier 2019

FOCUS

Les opioïdes dans les douleurs chroniques de l'arthrose et du dos

Une étude suggère que l'usage prolongé d'opioïdes ne se justifie pas chez les patients souffrant de douleurs chroniques d'arthrose et du dos: sur une période de 3 à 12 mois, les opioïdes ne s'avèrent pas plus efficaces que les non-opioïdes et entraînent beaucoup plus d'effets indésirables. La prise en charge de douleurs chroniques doit toujours être complétée par des mesures non médicamenteuses.

Effets favorables sur critères d'évaluation cardio-vasculaires avec l'inhibiteur de la PCSK9 alirocumab (Praluent®) dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES: une analyse critique est importante

Comme avec l'évolocumab, l'alirocumab présente dans cette étude des avantages significatifs mais limités en chiffres absolus, sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires. Une analyse critique est importante et des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer à quels groupes de patients ce traitement coûteux profiterait le plus.

Utilisation de médicaments potentiellement tératogènes et/ou fœtotoxiques pendant la grossesse: une étude des Mutualités Libres

Dans cette étude, environ 7% des grossesses ont été exposées à un médicament identifié comme étant tératogène et/ou fœtotoxique selon la méthodologie appliquée, l'exposition à un AINS pendant le 3^{e} trimestre étant la plus fréquente.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- tramadol + dexkétoprofène

Nouveautés en médecine spécialisée

- association fixe bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide
- dolutégravir + rilpivirine

Suppressions

- aciclovir pommade ophtalmique
- codéine sirop sans sucre
- daclatasvir
- erythromycine en sachet
- glycine max
- dénosumab: nouvelle indication

- antiviraux à action directe dans l'hépatite C chronique: modification de remboursement

PHARMACOVIGILANCE

Rétinoïdes: nouvelles recommandations de l'EMA pour éviter l'exposition in utero

En raison de leur teratogénicité, les rétinoïdes oraux doivent être absolument évités pendant la grossesse, et, pour l'isotrétinoïne et l'acitrétine, des mesures de précaution spécifiques fixées dans un nouveau programme de prévention de la grossesse (*Pregnancy Prevention Program* ou PPP), doivent aider à encore mieux éviter une exposition in utero.

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

La consommation croissante d'opioïdes ces dernières années s'observe également en Belgique, même si heureusement elle n'y atteint pas encore les proportions constatées aux États-Unis. Une part importante est utilisée dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses telles que les douleurs de l'arthrose et du dos. Il devient de plus en plus clair que l'utilisation chronique d'opioïdes dans ces douleurs chroniques a un rapport bénéfice/risque défavorable. Plusieurs effets indésirables graves y sont associés, et l'effet à long terme est trop limité. Il est donc regrettable de constater que le marché continue d'être approvisionné en nouvelles préparations combinant des opioïdes avec du paracétamol ou un AINS, alors qu'elles n'ont pratiquement aucune place, même utilisées à court terme. Ce type d'associations fixes contribue plutôt, à tort, de banaliser le recours aux opioïdes. En particulier dans le cas des douleurs chroniques non cancéreuses, il importe de ne pas négliger la prise en charge non médicamenteuse, et de rester conscient du risque de voir se développer un syndrome de sensibilisation centrale lorsque la prise en charge se focalise trop sur la perception de la douleur et pas suffisamment sur un bien-être général, visant une amélioration des capacités fonctionnelles.

La plus récente classe d'hypolipidémiants, les inhibiteurs de la PCSK9, sont des anticorps monoclonaux dont les effets positifs sur des critères d'évaluation cardiovasculaires, observés dans des études récentes, sont accueillis avec grand enthousiasme. Un certain sens critique est toutefois nécessaire à l'égard des résultats de ces études, car, après analyse, la place de ces médicaments s'avère encore incertaine jusqu'à présent, et plutôt limitée. Plus d'informations à ce sujet dans le présent numéro.

L'utilisation de médicaments en période de grossesse mérite toujours une attention particulière. Il semblerait que chez les femmes enceintes (ou susceptibles de l'être), on n'ait pas encore suffisamment le réflexe de penser aux précautions à prendre, et que certaines grossesses aient même été exposées à des rétinoïdes, qui sont pourtant absolument contre-indiqués pendant une grossesse (et même parfois avant). Le présent numéro vous informe davantage sur cette problématique.

Focus

Les opioïdes dans les douleurs chroniques de l'arthrose et du dos

Nous avions déjà écrit qu'il n'existe aucune preuve solide justifiant l'utilisation d'opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses [voir Folia de septembre 2016]. De plus, les opioïdes sont associés à un risque d'effets indésirables graves, de dépendance et d'abus. Dans une étude américaine, menée pendant 12 mois auprès de 240 patients souffrant de douleurs chroniques de l'arthrose et du dos et traités de manière pragmatique (objectifs individuels, approche *treat-to-target* par étapes), les effets sur les capacités fonctionnelles et la douleur d'une stratégie "opioïdes" ont été comparés à ceux d'une stratégie "non-opioïdes". Il ressort de l'étude que la stratégie "opioïdes" chez les patients souffrant de douleurs chroniques n'est pas utile à long terme : sur une période de 3 à 12 mois, les opioïdes ne s'avèrent pas plus efficaces que les non-opioïdes pour améliorer le fonctionnement ou soulager les douleurs, et entraînent nettement plus d'effets indésirables.
Il devient clair que d'autres mécanismes (récemment introduits sous le nom de douleurs nociplastiques), sans activation des nocicepteurs par des stimuli nocifs, une maladie ou des atteintes du système somatosensoriel, sont à l'origine de la douleur chronique et que la place des opioïdes dans ce contexte est très limitée. Le traitement de la douleur chronique nécessite une prise en charge globale, suivant un modèle biopsychosocial, veillant notamment à un mode de vie actif et à la santé mentale du patient.

Traitement médicamenteux

Dans les Folia de septembre 2016, nous avions écrit qu'il n'y a pas de preuves solides justifiant l'usage d'opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses. De plus, les opioïdes sont également associés à un risque d'effets indésirables graves, de dépendance et d'abus. Dans ce cadre, nous renvoyons le lecteur intéressé au dossier VAD 'opioïde pijnstillers (en néerlandais uniquement).[1]
C'est également ce qui ressort de l'étude *SPACE-trial*, une étude publiée dans la revue JAMA[2], portant sur 240 patients en première ligne souffrant de douleurs chroniques (incluant des patients souffrant de dépression ou de stress post-traumatique). Dans cette étude de longue durée, une prise en charge par étapes a été appliquée, qui se rapproche de celle utilisée dans la pratique clinique.
Dans cette étude, l'effet d'un traitement chronique (12 mois) par opioïdes a été comparé avec un traitement par des médicaments non opioïdes chez des vétérans américains*. Une stratégie *treat-to-target* a été adoptée, impliquant activement le patient. Pour chaque patient, des objectifs thérapeutiques individuels ont été fixés (capacités fonctionnelles, douleurs, ...) et le traitement pouvait être ajusté chaque mois. Afin de modeler cette étude sur la pratique clinique et la rendre réalisable à long terme, le choix s'est porté sur une prise en charge par étapes comprenant plusieurs options médicamenteuses, tant dans le groupe "opioïdes" que dans le groupe "non-opioïdes". Cependant, dans le groupe "non-opioïdes", l'opioïde tramadol était également une option thérapeutique à l'étape 3.

	Groupe "opioïdes"	**Groupe "non-opioïdes"**
1e étape	- morphine par voie orale, à libération normale - oxycodone par voie orale, à libération normale - hydrocodone + paracétamol par voie orale, à libération normale (non disponible en Belgique)	- AINS par voie orale et diclofénac par voie locale - paracétamol par voie orale
2e étape	morphine par voie orale, à libération prolongée	- antidépresseurs tricycliques par voie orale (nortriptyline, amitriptyline) - gabapentine par voie orale - anesthésiques locaux (capsaïcine, lidocaïne)
3e étape	fentanyl par voie transdermique	- prégabaline par voie orale - duloxétine par voie orale - tramadol par voie orale

*militaires qui ont été dégagés de leurs obligations militaires ou suspendus dans leur fonction pour des raisons autres qu'une faute grave

Après 12 mois, la stratégie "opioïdes" n'aboutissait pas une plus grande amélioration des capacités fonctionnelles que la stratégie "non-opioïdes", alors que le nombre d'effets indésirables rapportés dans le groupe "opioïdes" était deux fois plus grand. La douleur avait même diminué davantage dans le groupe "non-opioïdes", par rapport au groupe "opioïdes", mais cette différence, qui était statistiquement significative, n'était pas cliniquement pertinente.

Groupe de patients: Les patients présentaient des douleurs chroniques (> 6 mois) du dos ou liées à l'arthrose du genou ou de la hanche, estimées à plus de 5 points sur une échelle PEG (*Pain Intensity, interference with Enjoyment of life and interference with General activity*) allant de 0 à 10. Les patients souffrant de dépression ou de stress post-traumatique ont également été inclus. Le groupe de patients était âgé de 58,3 ans en moyenne et ne comptait que 32 femmes sur 240 patients (13%).
Critères d'exclusion: toute contre-indication à l'un des médicaments des deux groupes, quel qu'il soit, patients présentant des troubles liés à l'abus de substances (*substance use disorder*) ou dont l'état ne permettait pas une évaluation sur 12 mois (p.ex. en raison d'une fin de vie proche).
Traitement: les patients étaient traités selon un modèle de « *collaborative pain care*" impliquant activement le patient. Dans le cadre d'une stratégie thérapeutique "*treat-to-target*", des objectifs individuels en termes de capacités fonctionnelles et de soulagement de la douleur ont été fixés. Un suivi mensuel était assuré, jusqu'à obtenir un schéma médicamenteux stable; ensuite, le suivi n'était plus qu'assuré tous les mois à 3 mois. Dans le groupe « opioïdes », la préférence était donnée à la monothérapie, mais si nécessaire, une préparation à libération prolongée pouvait être combinée avec une préparation à libération normale « selon les besoins ». La dose était progressivement augmentée jusqu'à maximum 100 mg d'équivalent morphine par jour. Si aucun effet clinique n'était obtenu lorsque la dose avait été augmentée jusqu'à 60 mg d'équivalent morphine, une rotation d'opioïdes était privilégiée.
Critère d'évaluation primaire: l'amélioration des capacités fonctionnelles liée à la douleur a été mesurée à l'aide de l'échelle d'interférence du BPI (*Brief Pain Inventory)*
Résultats: Après 12 mois, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne le score moyen sur l'échelle d'interférence du BPI dans le groupe "opioïdes" (3,4), par rapport au groupe "non-opioïdes" (3,3). L'intensité de la douleur était statistiquement significativement plus faible dans le groupe "non-opioïdes" (score BPI moyen de 3,5) par rapport au groupe "opioïdes" (score BPI moyen de 4,0); différence de 0,5 (IC à 95% 0,0 à 1,0). Après 12 mois, on a observé une amélioration d'au moins 30% des capacités fonctionnelles chez 59% des patients du groupe "opioïdes", contre 60,7% dans le groupe "non-opioïdes"; différence de 1,7 (IC à 95% -14,4 à 11,0). Après 12 mois, une réduction de 30% ou plus a été observée sur l'échelle de la douleur du BPI chez 41% des patients du groupe "opioïdes", contre 53,9% dans le groupe "non-opioïdes"; différence de 12;8 (IC à 95% -25,6 à 0,0).

Les résultats de cette étude suggèrent que l'instauration d'opioïdes chez les patients souffrant de douleurs chroniques de l'arthrose et du dos n'est pas utile à long terme, mais l'étude présente quelques limites.
L'une des limites de cette étude est qu'il s'agit d'une sélection de patients militaires (dont 87% d'hommes), ce qui fait que les résultats peuvent ne pas être complètement extrapolables à l'ensemble de la population. De plus, les patients connaissaient le type de médicament avec lequel ils étaient traités (étude ouverte) ; ceci a probablement plutôt entraîné une surestimation de l'effet en faveur des opioïdes.
Mais la principale limite de l'étude provient du fait que, dans le groupe "non-opioïdes", l'opioïde tramadol a été utilisé lors de la 3e étape. Dans l'étude initiale, le groupe "non-opioïde" du schéma thérapeutique était un groupe évitant les opioïdes. Les auteurs ont confirmé[3] que le fait de proposer du tramadol n'est plus justifiable dans le contexte actuel de la crise américaine des opioïdes, mais qu'au moment d'initier l'étude, l'accès aux opioïdes ne pouvait éthiquement pas être refusé aux patients chez lesquels tous les non-opioïdes avaient échoué. Seulement 13 (~10%) patients de ce groupe ont effectivement eu recours au tramadol. Dans un commentaire sur l'article [4] , l'auteur confirmait que les résultats restaient inchangés même après exclusion des utilisateurs de tramadol du groupe "non-opioïdes", ce qui renforce tout de même le message.
L'étude ne se prononce pas non plus sur les AINS à usage local: le diclofénac par voie locale n'a été rajouté comme option thérapeutique que dans les derniers mois de l'étude et n'a donc été utilisé que par un petit nombre de patients.

La place de la pharmacothérapie dans la douleur chronique

La douleur chronique est un phénomène complexe consistant en des réactions dynamiques entre des facteurs biomédicaux, psychologiques et sociaux. La prise en charge médicamenteuse actuelle de la douleur chronique repose souvent sur des principes d'analgésie aiguë suivant les modèles des douleurs nociceptives et neuropathiques, ou est parfois une extrapolation de l'échelle analgésique par paliers utilisée dans le contexte du traitement des douleurs cancéreuses.
Il devient toutefois de plus en plus clair que d'autres mécanismes de la douleur entrent en jeu chez les patients souffrant de douleurs chroniques. À ce sujet, le nouveau concept de "douleur nociplastique" récemment introduit par l'*International Association for the Study of Pain* (IASP)[5] est intéressant: il s'agit de la douleur provoquée par des changements dans les processus nociceptifs sans activation des nocicepteurs par des stimuli nocifs, une maladie ou l'atteinte du système somatosensoriel. La douleur se manifeste souvent sur tout le corps, et constitue d'un point de vue psychologique plutôt une forme de comportement acquis inconsciemment, et une affection neuropathologique, non activée par des stimuli nociceptifs.[6]
Il est clair que l'analgésie médicamenteuse qui vise l'élimination complète des stimuli douloureux ne suffit pas chez la plupart des patients souffrant de douleurs chroniques. Le traitement des douleurs chroniques requiert donc une autre approche, sur un modèle

biopyschosocial global, qui aille plus loin que les seules mesures médicamenteuses [voir aussi les Folia de février 2018], et qui favorise notamment aussi un mode de vie actif et la santé mentale du patient. La place des opioïdes dans ce contexte est très limitée et ne se justifie pas à long terme.

Sources spécifiques

1 VAD dossier opioïde pijnstillers. Januari 2019. http://www.vad.be/assets/dossier_opioide_pijnstillers_web

2 Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, Kroenke K, Bair MJ, Noorbaloochi S. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis PainThe SPACE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(9):872-882. doi:10.1001/jama.2018.0899

3 Opioids Tie Non-opioid Painkillers in Randomized Trial, Which Means Opioids Lose. F. P. Wilsonhttps://www.youtube.com/watch?v=iV5-W7vtpso

4 Krebs EE, Gravely A, Noorbaloochi S. Opioids vs Nonopioids for Chronic Back, Hip, or Knee Pain-Reply. JAMA. 2018;320(5):508–509doi:10.1001/jama.2018.6953

5 Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states ? Pain. 2016;157(7):1382-6

6 Morlion, B. RIZIV. Réunion de consensus. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. 6 décembre 2018 (publication en ligne pas encore disponible)

Focus

Effets favorables sur critères d'évaluation cardio-vasculaires avec l'inhibiteur de la PCSK9 alirocumab (Praluent®) dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES: une analyse critique est importante

Les résultats de l'étude ODYSSEY OUTCOMES sur l'inhibiteur de la PCSK9 hypolipidémiant alirocumab vont dans le même sens que ceux de l'étude FOURIER sur l'évolocumab: ils révèlent, chez des patients ayant préalablement présenté un syndrome coronarien aigu et recevant déjà un traitement intensif par statine, une diminution de 15% de l'incidence des accidents cardiovasculaires lorsque de l'alirocumab est associé au traitement par statine.
Le bénéfice est toutefois faible en chiffres absolus et de pertinence clinique incertaine. Contrairement à l'étude FOURIER, cette étude observe un effet positif sur la mortalité globale, mais pas sur la mortalité cardiovasculaire. Il ressort d'analyses en sous-groupes postérieures que l'effet n'est significatif que chez les patients dont le taux de LDL-cholestérol est élevé (>100 mg/dL).
Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer à quels groupes de patients ce traitement coûteux profiterait le plus. Le rapport coût-efficacité d'un traitement par inhibiteurs de PCSK9 dépasse largement ce qui est généralement admis comme étant un "bon rapport coût-efficacité" (50.000$ par QALY gagné).
La durée d'évaluation de l'étude, de 2,8 ans en moyenne, est trop courte pour pouvoir évaluer le bénéfice et l'innocuité à long terme d'un traitement destiné à être poursuivi pendant de nombreuses années.

Récemment, les résultats de l'étude ODYSSEY OUTCOMES[1], la deuxième étude de grande échelle avec un inhibiteur de la PCSK9 hypolipidémiant ayant évalué des critères d'évaluation cardiovasculaires, ont été publiés. Cette étude a évalué l'effet de l'ajout d'alirocumab (Praluent®) à un traitement par statine par rapport à l'ajout d'un placebo chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans l'année précédente et ayant obtenu une réduction insuffisante des concentrations de LDL par un traitement intensif par statine. Les résultats sont du même ordre de grandeur que ceux de l'étude FOURIER[2] sur l'évolocumab (Repatha®) [voir les Folia de juillet 2017]: une diminution de 15% de l'incidence d'accidents cardiovasculaires sur une période d'en moyenne 2,8 ans, lorsque le traitement est complété par de l'alirocumab. Bien qu'on n'ait pas observé de réduction significative de la mortalité coronaire et cardiovasculaire, une réduction significative de la mortalité générale a été constatée.
Dans la publication et même dans l'abstract, les auteurs signalent des analyses non pré-spécifiées portant sur des sous-groupes, dont il ressort que l'effet positif de l'alirocumab était plus prononcé chez les patients dont la LDL-cholestérolémie dépassait 100 mg/dL à l'inclusion. Il est à noter que dans ces mêmes analyses de sous-groupes, ce que les auteurs ne mentionnent nulle part dans la publication, les différences entre l'alirocumab et le placebo n'étaient pas statistiquement significatives chez les patients dont la LDL-cholestérolémie était inférieure à 80 mg/dL ou se situait entre 80 et 100 mg/dL, que ce soit sur le critère d'évaluation primaire ou sur les critères d'évaluation secondaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer à quels groupes de patients ce traitement par inhibiteurs de la PCSK9 profiterait le plus[3].
De frequentie van het optreden van ongewenste effecten was vergelijkbaar in beide groepen met uitzondering van lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats, die frequenter optraden met alirocumab dan met placebo.
Les effets indésirables apparaissaient avec la même fréquence dans les deux groupes, à l'exception des réactions au site d'injection, qui étaient plus fréquentes avec l'alirocumab qu'avec le placebo.

L'étude ODYSSEY OUTCOMES incluait 18.924 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans les 1 à 12 mois avant leur inclusion (83% d'IAM, 17% d'angor instable) et gardant une cholestérolémie trop élevée (LDL ≥ 70 mg/dL ou non-HDL ≥ 100 mg/dL ou apoB ≥ 80 mg/dL) après au moins 2 semaines de traitement intensif et stable par statine (atorvastatine 40-80mg ou rosuvastatine 20-40 mg) ou par statine à la dose maximale tolérée. 89% des patients inclus recevaient un traitement intensif par statine, et seuls 3% des patients prenaient également de l'ézétimibe. L'âge moyen des participants était de 58,5 ans, dont 75% étaient des hommes et 80% de type caucasien. L'alirocumab a été administré à raison de 75 mg/2 semaines; des ajustements posologiques ont été faits en fonction des valeurs de LDL-cholestérolémie (cible: 25-50mg/dL), sans lever l'aveugle; en cas de valeurs répétées de LDL-C < 15 mg/dL, l'alirocumab a été remplacé par un placebo, toujours sans lever l'aveugle ni l'allocation (chez 7,7% des patients du groupe traité par alirocumab).
Le critère d'évaluation primaire était composé de mortalité coronaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC ischémique fatal et non fatal et d'hospitalisation pour angor instable. L'alirocumab diminuait de manière statistiquement significative l'incidence de ce critère d'évaluation primaire: 9,5% (alirocumab) contre 11,1% (placebo); risque relatif de 0,85 [IC à 95% 0,78-0,93]. Ceci correspond à un NNT de 63 sur 2,8 années; en s'appuyant sur les courbes de Kaplan-Meier, les auteurs calculent un NNT de 49 sur 4 ans.
Dans l'analyse des critères d'évaluation secondaires, l'alirocumab est associé à un effet positif sur l'incidence des cas d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'angor instable et de revascularisation coronaire, mais pas sur la mortalité coronaire ou cardiovasculaire totale. En revanche, sur la mortalité globale, un effet positif est observé avec l'alirocumab, en comparaison avec le placebo: 3,5% (alirocumab) contre 4,1% (placebo); risque relatif de 0,85 [IC à 95% 0,73-0,98]. Les auteurs ne cherchent pas à expliquer ce phénomène.
En termes d'effets indésirables, seules les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes avec l'alirocumab qu'avec le placebo: 3,8% contre 2,1%. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'incidence des réactions allergiques, des cas de cataracte, de diabète, de troubles hépatiques ou de troubles neurocognitifs. Chez 0,7% des patients, des anticorps se sont développés; chez 0,5% des patients, ces anticorps étaient neutralisants (à titre comparatif: avec l'évolocumab dans l'étude FOURIER, des anticorps se sont développés chez 0,3% des patients, mais il ne s'agissait pas d'anticorps neutralisants).

Commentaire du CBIP

Comme dans l'étude FOURIER, le bénéfice cardiovasculaire de l'alirocumab est statistiquement significatif, mais il est limité en chiffres absolus; l'effet sur la mortalité (cardiovasculaire) reste incertain. La durée d'évaluation de l'étude est trop courte pour pouvoir évaluer le bénéfice et l'innocuité à long terme d'un traitement destiné à être poursuivi pendant de nombreuses années.
Le coût élevé des inhibiteurs de la PCSK9 (5.000-5.700€ pour 1 année de traitement) reste un obstacle majeur.

Selon des analyses coût-efficacité américaines, un traitement par inhibiteurs de PCSK9 coûterait environ 150.000-450.000$ par QALY gagné, ce qui dépasse largement la valeur seuil du "bon rapport coût-efficacité" (50.000$ par QALY gagné)[4-6]. En Amérique, les producteurs des deux inhibiteurs de PCSK9 ont récemment baissé leur prix de 60%[3], mais même alors, la limite de 50.000$/QALY n'est pas atteinte. Des économistes de la santé européens préconisent une stratégie de "risque le plus élevé – bénéfice le plus élevé" réservant ces médicaments coûteux aux patients présentant le risque cardiovasculaire le plus élevé qui peuvent en bénéficier le plus[6].
Les prix actuels en Belgique sont comparables aux prix américains après la baisse des prix. En Belgique, un remboursement pour les inhibiteurs de la PCSK9 n'est prévu que pour les patients présentant une hypercholestérolémie familiale.

Chez les patients à très haut risque cardiovasculaire et gardant une LDL-cholestérolémie trop élevée sous traitement intensif par statine, la directive actuelle américaine[4] privilégie en premier lieu l'ajout d'ézétimibe, et n'envisagent les inhibiteurs de PCSK9 qu'en deuxième option. La directive européenne[7] considère également que cette stratégie privilégiant en premier lieu l'ézétimibe est une bonne option, mais affirme que chez les patients dont le taux de cholestérol LDL est élevé, et qui doivent donc obtenir une forte réduction du taux de cholestérol LDL (> 50%), les inhibiteurs de la PCSK9 peuvent être ajoutés à un traitement par statine sans utilisation préalable d'ézétimibe. Ces stratégies ne sont toutefois pas étayées par des données provenant d'études randomisées ou comparatives.

La récente directive américaine sur les lipides[4] privilégie l'ajout d'ézétimibe à l'ajout d'inhibiteurs de la PCSK9, lorsqu'en prévention cardiovasculaire secondaire chez des patients à très haut risque cardiovasculaire, la baisse de la LDL-cholestérolémie est insuffisante (LDL-c ≥ 70 mg/dL) avec un traitement par statine à intensité maximale ou à la dose maximale tolérée, en s'appuyant pour cela sur les arguments suivants : le prix élevé des inhibiteurs de la PCSK9, la disponibilité de génériques de l'ézétimibe, la facilité d'utilisation (l'ézétimibe étant administré oralement, par rapport aux inhibiteurs de la PCSK9 qui sont à injecter par voie sous-cutanée) et les incertitudes quant au profil d'innocuité à long terme des inhibiteurs de la PCSK9. Lorsque même l'association "statine-ézétimibe" ne permet pas d'abaisser suffisamment la LDL-cholestérolémie, l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandé. En l'absence de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (prévention primaire), l'utilisation d'inhibiteurs de la PCSK9 n'est pas recommandée, sauf chez les personnes présentant une hypercholestérolémie primaire sévère. Cette stratégie privilégiant en premier lieu l'ézétimibe est, selon le consensus européen sur la place des inhibiteurs de la PCSK9[7] également un choix logique qui peut cependant dévier d'un patient à l'autre, en fonction d'une évaluation clinique d'un risque cardio-vasculaire très élevé, ou sur la base de conventions régionales. L'utilisation d'un inhibiteur de la PCSK9 est réservée ici aux patients présentant un risque cardio-vasculaire très élevé (c'est-à-dire les patients atteints de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses constatées ou les patients atteints de diabète en présence de lésions organiques ou d'un facteur de risque cardiovasculaire majeur) chez lesquels le taux de cholestérol LDL, malgré un traitement intensif par statine ou un traitement par statine à la dose maximale tolérée, que ce soit ou non en association avec l'ézétimibe, reste supérieur à 140 mg/dl (ou 100 mg/dl, en présence d'indications supplémentaires d'un risque cardiovasculaire très élevé comme la progression rapide du risque cardiovasculaire, le diabète sucré ou une maladie plurivasculaire). Ceci est motivé par le fait que ces patients doivent souvent obtenir une réduction du cholestérol LDL de plus de 50%, ce qu'on estime impossible avec l'ajout d'ézétimibe (réduction moyenne du cholestérol LDL de 19-23%).
La stratégie privilégiant en premier lieu l'ézétimibe n'est pas étayée par des données provenant d'études randomisées ou comparatives. Dans les études FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES, seuls 3 à 5% des patients prenaient de l'ézétimibe. On ne dispose d'aucune étude randomisée ayant comparé directement l'ajout d'ézétimibe et l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 à un traitement par statine manquant d'efficacité.

Sources spécifiques

1 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097-107. doi: 10.1059/NEJMoa1801174.

2 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa165664.

3 Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 – A journey to cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2018; 379: 2161-2. doi10.1056/NEJMe1813758.

4 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. J Am Coll Cardiol (early online op 10 november 2018). doi: 10.1016/jacc.2018.11.003.

5 Zur Kosten-Effektivität der Cholesterinsenkung mit PCSK9-Hemmern. Arzneimittelbrief 2018, 52, 08.

6 Annemans L, Packard CJ, Briggs A, Ray KK. 'Highest risk-highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. Eur Heart J 2018; 39: 2546-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehx710.

7 2017 Update of European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2018; 39: 1131-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549.

Focus

Utilisation de médicaments potentiellement tératogènes et/ou fœtotoxiques pendant la grossesse: une étude des Mutualités Libres

D'après une étude des Mutualités Libres concernant les médicaments remboursables qui ont été délivrés entre 2014-2016 à des femmes enceintes affiliées à ces mutualités, environ 7% des grossesses ont été exposées à un médicament identifié comme étant tératogène ou fœtotoxique selon la méthodologie appliquée. L'utilisation d'un AINS pendant le 3e trimestre était la plus fréquente. Il a été constaté que l'acide valproïque et l'isotrétinoïne, deux médicaments fortement tératogènes, ont néanmoins été utilisés dans un certain nombre de grossesses. Il est à espérer que l'exposition *in utero* à ces deux médicaments pourra être encore plus souvent évitée grâce aux mesures récemment renforcées.
Il est essentiel que les professionnels de la santé aient accès à des informations solides sur les risques potentiels liés à un médicament en période de grossesse. Les sources utilisées dans l'étude en question, le Lareb (Pays-Bas) et le CRAT (France), sont certainement des sources solides et peuvent être consultées gratuitement. Le CBIP s'appuie, pour ses informations dans le Répertoire, sur l'ouvrage de référence *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al.), ainsi que sur le Lareb et le CRAT [pour plus d'infos, voir Intro.2. Guide d'utilisation du Répertoire].

Les Mutualités Libres ont publié le 13 novembre 2018 uneétude sur l'utilisation de médicaments potentiellement tératogènes (défini comme suit: provoquant des malformations) ou fœtotoxiques (défini comme suit: ayant un effet négatif sur le développement ou la santé de l'enfant à naître) par des femmes enceintes.[1] L'étude a analysé les médicaments remboursables qui ont été délivrés (en contexte hospitalier également), durant la période du 1/1/2014 au 31/12/2016, à des femmes enceintes affiliées aux Mutualités Libres. L'étude ne comprend donc pas de données sur les médicaments non remboursés (soumis à prescription ou en vente libre). Les médicaments potentiellement "tératogènes" et "fœtotoxiques", étant "interdits" en période de grossesse (ou pendant certaines périodes de la grossesse) selon les sources Lareb (Pays-Bas) et CRAT (France), ont été identifiés. Les médicaments tératogènes qui peuvent être utilisés en période de grossesse à défaut d'alternative thérapeutique plus sûre (carbamazépine, lithium, ...) n'ont pas été analysés.

Les résultats en bref

- Pendant la période étudiée (3 ans), 68.500 accouchements sont survenus chez 63.736 femmes. Dans 83% des grossesses, un médicament remboursé a été délivré, en moyenne 4 médicaments différents par grossesse (valeur médiane: 3 médicaments différents).
- Dans 6,9% des grossesses (donc 1 grossesse sur 14), un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique, interdit pendant la grossesse (ou certaines périodes de la grossesse) selon le Lareb ou le CRAT, a été identifié. En voici le **top 4**.

  1. AINS/acide acétylsalicylique durant le 3e trimestre: 4,7 % des grossesses (surtout diclofénac et ibuprofène).
  2. Misoprostol, dans la spécialité Cytotec®: 0,5% des grossesses, et dans 90% des cas, délivré à l'hôpital un ou plusieurs jours avant l'accouchement. Il s'agit donc d'une utilisation (en *off-label*) destinée à déclencher le travail.
  3. Produits de contraste iodés: 0,5% des grossesses.
  4. Antibiotiques: un aminoglycoside dans 0,45% des grossesses, une tétracycline dans 0,38% des grossesses.

- Le rapport se focalise en particulier sur l'utilisation de l'acide valproïque (dans 56 grossesses) et de l'isotrétinoïne (dans 10 grossesses), deux médicaments dont les effets tératogènes sont bien connus.

  - Il ressort de l'analyse que la plupart des femmes qui prenaient déjà de l'acide valproïque ou de l'isotrétinoïne dans les 6 mois avant la grossesse, ont arrêté le médicament dès qu'elles étaient enceintes: 65 sur 98 femmes en ce qui concerne l'acide valproïque (33 femmes ont donc poursuivi le traitement); 51 sur 55 femmes en ce qui concerne l'isotrétinoïne (4 femmes ont donc poursuivi le traitement).
  - Il a été constaté par ailleurs que 23 femmes ont pris de l'acide valproïque pendant leur grossesse alors qu'elles n'en prenaient pas dans les 6 mois avant leur grossesse. Ceci est inquiétant.
  - Il a également été constaté que 6 femmes ont pris de l'isotrétinoïne pendant leur grossesse alors qu'elles n'en prenaient pas dans les 6 mois avant leur grossesse. Ceci est inquiétant.

- La proportion de femmes enceintes ayant utilisé un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique était plus élevée parmi les femmes âgées de plus de 35 ans et parmi les femmes de milieu défavorisé.

Quelques commentaires

- Malgré les nombreuses limites de cette étude (évaluation limitée aux médicaments remboursés; pas de données sur la prise réelle du médicament; pas de données sur les indications; pas de données sur l'issue de la grossesse, etc.), l'étude donne un aperçu intéressant de l'utilisation de médicaments potentiellement tératogènes ou fœtotoxiques par des femmes enceintes.
- Les risques liés à l'utilisation d'**AINS et de salicylés** pendant le 3e trimestre de la grossesse sont connus depuis longtemps et bien décrits. Dans le Répertoire (chapitre 9.1.), nous mentionnons: "**Troisième trimestre: en cas de prises répétées, prolongation de la grossesse et de l'accouchement, hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, fermeture prématurée du canal artériel, et hypertension pulmonaire. Même en cas d'utilisation de courte durée, une insuffisance rénale (avec risque d'oligohydramnios) et une insuffisance cardiaque peuvent survenir chez le fœtus et chez le nouveau-né**". On notera en outre que l'utilisation d'AINS est également à déconseiller lors du 1er trimestre, en raison du risque d'avortement spontané et de la suspicion d'un effet tératogène.
- Le **misoprostol** est utilisé, en raison de son effet stimulant sur l'utérus, pour provoquer l'avortement, pour déclencher le travail et en cas d'hémorragie du post-partum. Cytotec® est utilisé en *off-label* depuis de nombreuses années dans ces indications. En France, en mars 2018, la firme responsable de la spécialité Cytotec®, également utilisée en France en *off-label* pour le déclenchement du travail, a décidé de la retirer du marché en raison de notifications de rupture utérine et de décès de la mère et de l'enfant (contractions trop fortes et mauvaise oxygénation de l'enfant).[2] La spécialité contenant du misoprostol à usage vaginal (Mysodelle®), qui était spécifiquement autorisée pour le déclenchement du travail, a été retirée du marché en décembre 2018 (concernant Mysodelle®, une mise en garde avait été émise en 2017 contre l'apparition de contractions trop fréquentes qui parfois ne diminuaient pas malgré l'administration d'un tocolytique[3]).
- Le rapport souligne que, durant la période étudiée, un certain nombre de femmes enceintes ont été exposées à l'**acide valproïque** et à l'**isotrétinoïne** alors que ces deux médicaments sont pourtant bien connus comme étant fortement tératogènes. Nous ignorons quelles en étaient les indications, mais le fait que, chez quelques femmes, ces médicaments aient été initiés pendant la grossesse, est tout de même inquiétant. En ce qui concerne l'acide valproïque, il se peut que, dans certains cas d'épilepsie, en l'absence d'alternative et après analyse des risques et bénéfices, l'on décide de poursuivre le médicament en période de grossesse, moyennant un bon suivi. En revanche, en ce qui concerne l'isotrétinoïne, il n'existe aucune indication qui puisse contrebalancer le risque tératogène, et son utilisation en période de grossesse n'est donc justifiée en aucun cas. Des **mesures renforcées** ont d'ailleurs été prises récemment concernant l'acide valproïque et l'isotrétinoïne, afin d'en éviter l'exposition *in utero*. Il est à espérer que ces mesures permettront de limiter encore davantage l'exposition à ces molécules.
  - Concernant l'**acide valproïque**: voir les Folia de mars 2015 et, concernant les mesures renforcées, les Folia de juin 2018 (contre-indication absolue pendant la grossesse, sauf dans les rares cas d'épilepsie ne répondant à aucun autre traitement; chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, l'utilisation d'acide valproïque doit être conditionnée par des mesures de précaution strictes, faisant partie d'un programme de prévention de la grossesse).
  - Concernant l'**isotrétinoïne**: voir la rubrique "Communiqué par le Centre de pharmacovigilance" dans le présent numéro : un nouveau programme de prévention de la grossesse est d'application.
- Il est essentiel que les professionnels de la santé puissent accéder facilement à des informations solides sur les risques potentiels liés à un médicament en période de grossesse. Le Lareb (Pays-Bas) et le Crat (France), toutes deux en accès libre, sont certainement des sources solides. Le CBIP s'appuie, pour ses informations dans le Répertoire, sur l'ouvrage de référence *Drugs in Pregnancy and Lactation* (Briggs et al., une source payante), ainsi que sur le Lareb et le Crat. Pour un grand nombre de médicaments, récemment introduits mais aussi plus anciens, on ne dispose toutefois que de très peu de données, ce qui reste un problème. Par ailleurs, les mêmes données sont parfois interprétées différemment d'une rédaction à l'autre, et les avis ne sont pas toujours unanimes. Dans le Répertoire, nous nous efforçons de récapituler les informations essentielles, en tenant compte autant que possible des données se rapportant à l'être humain. Les problèmes les plus graves sont signalés en caractères gras dans le Répertoire, dans les rubriques "Grossesse et allaitement" ou "Contre-indications". Pour plus d'informations, voir Intro.2. Guide d'utilisation du Répertoire et Intro.6.4. Médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.

Sources spécifiques

1 Mutualités Libres. Étude. Médicaments tératogènes ou fœtotoxiques utilisés pendant la grossesse en Belgique. Sur https://www.mloz.be/fr/content/8-femmes-enceintes-sur-10-prennent-au-moins-un-medicament-0

2 Voir https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communique

3 Voir https://www.afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_mysodrelle_fr_-_website.pdf

Actualités

Arrêt de commercialisation de la seule spécialité à base de warfarine (Marevan®) en Belgique

La commercialisation de la seule spécialité à base de warfarine en Belgique (Marevan®), prendra fin en mars 2019, c'est ce que fait savoir le fabricant du produit. La warfarine est l'antagoniste de la vitamine K le mieux documenté et le plus utilisé dans le monde.
La substitution de la warfarine par l'un des autres antagonistes de la vitamine K disponibles, à savoir l'acénocoumarol (Sintrom®) ou la phenprocoumone (Marcoumar®) n'est pas simple, notamment en raison des différences importantes de demi-vie; cette substitution n'est documentée par aucune directive ni schéma bien étayé. En concertation avec des experts des différentes université belges, le CBIP propose dans cet article des schémas de substitution concrets.
Chez la plupart des patients, les antagonistes de la vitamine K restent un premier choix lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué. Chez les patients porteurs de prothèses valvulaire mécaniques et chez les patients avec une sténose de la valve mitrale modérée à sévère, les antagonistes de la vitamine K restent même la seule option. Les nouveaux anticoagulants oraux directs constituent, pour un certain nombre d'indications, une alternative aussi efficace mais plus coûteuse. Leur profil d'innocuité à long terme n'est pas encore connu, et ils ne sont pas indiqués chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques.
Vu les sérieux problèmes que ceci peut poser, le CBIP et plusieurs groupes de médecins demandent donc avec insistance que la disponibilité de la warfarine en Belgique continue à être garantie au-delà du 1er mars 2019. Entre-temps, les négociations entre l'AFMPS, l'INAMI et le fabricant iraient dans la bonne direction et **il est possible que la warfarine reste disponible en Belgique.**

Le fabricant de la seule spécialité à base de warfarine en Belgique (Marevan®) a fait part de son intention d'en arrêter la commercialisation, pour des raisons qui ne sont pas claires, dès le 1er mars 2019. Le CBIP déplore cette décision qui menace de faire disparaître du marché belge la seule spécialité à base de warfarine.
La warfarine est l'antagoniste de la vitamine K le mieux documenté et est utilisé dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques (chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, porteurs de prothèses valvulaires et présentant une thromboembolie veineuse). La Revue Prescrire[1] et la directive de *Domus Medica* concernant le traitement anticoagulant oral ("*Orale anticoagulatietherapie*")[2] préconisent également la warfarine comme premier choix parmi les antagonistes de la vitamine K, et l'algorithme de la directive a été entièrement défini en fonction de la warfarine. La warfarine est l'antagoniste de la vitamine K le plus couramment utilisé dans le monde. Il s'agit d'un médicament bon marché qui, malgré un index thérapeutique étroit, de nombreuses interactions potentielles et la nécessité d'un contrôle régulier de l'INR, est utilisé efficacement et avec grande satisfaction par de nombreux patients. Ce ne sera pas facile de substituer la warfarine par un autre anticoagulant chez ces patients.
Le CBIP et plusieurs groupes de médecins demandent donc avec insistance que la disponibilité de la warfarine en Belgique continue à être garantie au-delà du 1er mars 2019. Des spécialités à base de warfarine restent notamment disponibles en France, en Espagne et au Royaume-Uni. Entre-temps, les négociations entre l'AFMPS, l'INAMI et le fabricant iraient dans la bonne direction et **il est possible que la warfarine reste disponible en Belgique.**
Des mises en garde provenant d'Australie, où sont disponibles diverses spécialités à base de warfarine, signalent d'ailleurs que même le fait de passer d'une de ces spécialités à une autre peut déstabiliser l'INR.[3]

Substitution de la warfarine par un autre antagoniste de la vitamine K

Au cas où la warfarine disparaîtrait, deux autres antagonistes de la vitamine K restent disponibles en Belgique: l'acénocoumarol (Sintrom® 1 mg, pas sécable, et Sintrom® 4 mg, sécable en 4) et la phenprocoumone (Marcoumar® 3 mg, sécable en 4). La demi-vie de la warfarine est de 40 heures en moyenne. L'acénocoumarol ayant une demi-vie plus courte (8 h), les différences de dose (suite à un ajustement selon l'INR, mais aussi lorsque la dose est prise trop tard ou oubliée) se font rapidement ressentir et les fluctuations de l'INR sont souvent plus importantes qu'avec les antagonistes de la vitamine K à plus longue durée action. La phenprocoumone, quant à elle, a une demi-vie bien plus longue (140-160 h), ce qui induit généralement moins de fluctuations de l'INR, mais également une réaction plus lente aux ajustements de dose. Il n'est pas possible d'émettre une recommandation scientifiquement fondée en ce qui concerne le choix entre l'acénocoumarol et la phenprocoumone. La substitution de la warfarine par un autre antagoniste de la vitamine K n'a fait l'objet d'aucune directive bien étayée. À partir d'une étude néerlandaise de petite taille[4], des facteurs de transition sont toutefois proposés pour obtenir des doses d'entretien stables avec les différents antagonistes de la vitamine K. Pour la substitution de la warfarine par la phenprocoumone, un facteur de transition de 0,41 a été calculé ; pour la substitution de la warfarine par l'acénocoumarol, un facteur de transition de 0,53 a été calculé.

Dans cette étude[4] 37 patients avec une nouvelle indication pour un traitement anticoagulant oral ont initié leur traitement avec de la warfarine, puis sont passés, après 6 mois, à la phenprocoumone, et 83 patients qui recevaient déjà un traitement par acénocoumarol ont été randomisés entre un passage à la phenprocoumone ou à la warfarine; après 6 mois, les patients sous warfarine passaient à un traitement par phenprocoumone (ou de nouveau par acénocoumarol à la demande explicite du patient). Le protocole de l'étude ne décrit pas clairement comment la substitution d'un antagoniste de la vitamine K par un autre a été réalisée dans la pratique.
La dose d'entretien stable était déterminée à partir de la moyenne des doses ayant induit trois valeurs INR consécutives dans la zone thérapeutique (à minimum 1 semaine d'intervalle et après une période de wash-out de 4 semaines). À partir de ces doses d'entretien stables, des facteurs de transition ont été calculés pour passer d'un antagoniste de la vitamine K à un autre.
Pour la *substitution de la warfarine par la phenprocoumone*, un facteur de transition de 0,41 a été calculé sur base de 58 substitutions [IC à 95% 0,39-0,43] (c'est-à-dire que la nouvelle dose d'entretien de phenprocoumone en mg = 0,41 * la dose d'entretien précédente de warfarine en mg). Pour la *substitution de la warfarine par l'acénocoumarol*, un facteur de transition de 0,53 a été calculé sur base de 21 substitutions [IC à 95% 0,50-0,56]] (c'est-à-dire que la nouvelle dose d'entretien d'acénocoumarol en mg = 0,53 * la dose d'entretien précédente de warfarine en mg).

La substitution devra se faire moyennant un contrôle rigoureux de l'INR (tous les 3 à 4 jours). Cela provoquera inévitablement des problèmes et des erreurs ne manqueront pas d'être faites.

En s'appuyant sur les facteurs de transition ci-dessus, la *Federatie van Nederlandse Trombosediensten* a rédigé un outil (ne pouvant pas être considéré comme une directive à défaut de données provenant d'études cliniques)[5] d'aide à la substitution entre différents antagonistes de la vitamine K. Aucun schéma concret n'est proposé pour la substitution de la warfarine par d'autres antagonistes de la vitamine K là-dedans, la warfarine n'étant pas enregistrée aux Pays-Bas. Compte tenu de la demi-vie des différents antagonistes de la vitamine K, et après consultation d'experts de différentes universités belges, nous arrivons aux schémas ci-dessous pour la substitution de la warfarine par la phenprocoumone ou l'acénocoumarol. Ceux-ci sont basés uniquement sur l'opinion d'experts.

Substitution de la warfarine par la phenprocoumone (Marcoumar®)

- Déterminez l'INR le jour avant la substitution et calculez la dose d'entretien attendue de la phenprocoumone, de préférence sur une base hebdomadaire (pour arriver ainsi à un schéma hebdomadaire évitant l'administration de quarts de comprimés de phenprocoumone).
- La plupart des experts que nous avons consultés recommandent l'utilisation d'une dose de charge de phenprocoumone pendant les deux premiers jours de substitution.
- Ce schéma peut être adapté en fonction de la valeur de l'INR avant la substitution et le risque de profil individuel de thrombo-embolie et pour des complications hémorragiques chez le patient. En cas d'INR élevé avant la substitution et/ou un risque hémorragique élevé, la dose de charge peut être diminuée ou même omise. En cas de faible INR avant la substitution et/ou un risque élevé de thrombose, la dose de charge est certainement recommandée.
- Il est préférable d'effectuer un premier contrôle d'INR le jour 3 ou le jour 4. A partir de ce moment-là, la dose de phenprocoumone peut être ajustée en fonction de l'INR; tenez compte de la longue demi-vie de la phenprocoumone et donc d'une réaction plus lente aux ajustements posologiques.

Substitution de la warfarine par l'acénocoumarol (Sintrom®)

- Déterminez l'INR le jour avant la substitution et calculez la dose d'entretien attendue d'acénocoumarol, éventuellement sur une base hebdomadaire.
- Pendant les 2 premiers jours, l'acénocoumarol est administrée à la moitié de la dose calculée.
- Ce schéma peut être adapté en fonction de la valeur de l'INR avant la substitution et du risque de profil individuel de thrombo-embolie et de complications hémorragiques chez le patient. En cas d'INR élevé avant la substitution et/ou d'un risque hémorragique élevé, la dose d'acénocoumarol peut être augmentée plus lentement.
- Il est préférable d'effectuer un premier contrôle de l'INR au jour 3. A partir de ce moment-là, la dose d'acénocoumarol peut être ajustée en fonction de l'INR ; tenez compte de la courte demi-vie de la phenprocoumone et donc d'une réaction plus rapide aux ajustements posologiques.

Utilisation temporaire d'héparines de bas poids moléculaire : à éviter

L'utilisation temporaire d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM) pendant quelques jours est considérée comme une option en cas de risque élevé de thrombose[5], mais selon les experts que nous avons consultés, elle doit être évitée autant que possible. Ce n'est que chez les patients présentant un risque de thrombose fortement accru chez lesquels une indication stricte d'anticoagulation orale

est donc indiquée, que l'on peut avoir recours aux HBPM pendant quelques jours en cas d'INR sous-thérapeutique documenté, et ce jusqu'à ce que l'INR se situe de nouveau dans la marge thérapeutique.

Substitution de la warfarine par un AOD

Pour de nombreuses indications (traitement de la TVP, prévention thromboembolique dans la FA), les anticoagulants oraux directs (AOD) constituent une alternative aussi efficace et sûre (du moins à court et moyen terme) mais plus coûteuse (tant pour le patient que pour l'assurance maladie). Chez les patients sous traitement anticoagulant en raison d'une prothèse valvulaire mécanique, les AOD sont toutefois contre-indiqués. Chez les patients sous traitement anticoagulant er raison d'une sténose mitrale modérée à sévère, il n'y a pas d'études avec les AOD. Pour ces deux groupes de patients, les antagonistes de la vitamine K restent la seule option. On ne connaît pas encore le profil d'innocuité des AOD à long terme, leur effet sur la coagulation ne peut pas être contrôlé par les tests de laboratoire classiques, et certains de ces médicaments n'ont pas d'antidote. C'est pourquoi, chez les patients qui débutent un nouveau traitement anticoagulant, les antagonistes de la vitamine K restent un bon premier choix dans la majorité des cas (voir les Folia de janvier 2017). Le CBIP estime qu'il n'y a pas suffisamment d'arguments pour passer à un AOD chez les patients stables sous antagoniste de la vitamine K.
Si l'on décide néanmoins de passer à un AOD, on arrête la warfarine et on initie l'AOD dès que l'INR est inférieur à 2,0[5,6], bien que les RCP de l'édoxaban (2,5) et du rivaroxaban (3,0) mentionnent des valeurs d'INR plus élevées.

<table>
<tr><td colspan="5">Substitution de warfarine (Marevan®) par d'autres anticoagulants oraux</td></tr>
<tr><td colspan="5">A. Substitution de warfarine (Marevan®) par d'autres anticoagulants oraux*</td></tr>
<tr><td colspan="5">A.1. Substitution de warfarine (Marevan®) par phenprocoumone (Marcoumar®)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Calculez la dose d'entretien probable de phenprocoumone en mg
(= dose d'entretien de warfarine en mg x 0,4)</td></tr>
<tr><td>Jour 0: Dernière dose de warfarine

Détermination de l'INR</td><td>Jour 1:
Phenprocoumone: double** de la dose d'entretien calculée
+
ARRÊTEZ la warfarine</td><td>Jour 2:
Phenprocoumone: double ** de la dose d'entretien calculée</td><td>Jour 3:
Phenprocoumone: dose d'entretien calculée

Détermination de l'INR</td><td>Jour 4:
Phenprocoumone: dose d'entretien calculée

adaptation de la dose en fonction de l'INR</td></tr>
<tr><td colspan="5">A.2. Substitution de warfarine (Marevan®) par acénocoumarol (Sintrom®)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Calculez la dose d'entretien probable d'acénocoumarol en mg
(= dose d'entretien de warfarine en mg x 0,5)</td></tr>
<tr><td>Jour 0: Dernière dose de warfarine

Détermination de l'INR</td><td>Jour 1:
Acénocoumarol:
la moitié*** de la dose d'entretien calculée
+
ARRÊTEZ la warfarine</td><td>Jour 2:
Acénocoumarol:
la moitié*** de la dose d'entretien calculée</td><td>Jour 3:
Acénocoumarol: dose d'entretien calculée

Détermination de l'INR</td><td>Jour 4:
Acénocoumarol: dose d'entretien calculée

adaptation de la dose en fonction de l'INR</td></tr>
<tr><td colspan="5">B. Substitution de la warfarine (Marevan®) par un AOD (Eliquis®, Lixiana®, Pradaxa®, Xarelto®)</td></tr>
<tr><td colspan="5">ARRÊTEZ la warfarine et déterminez l'INR chaque jour jusqu'à INR < 2,0
COMMENCEZ avec l'AOD si INR < 2,0</td></tr>
<tr><td colspan="5">* Bridging HBPM (l'utilisation temporaire d'héparines de bas poids moléculaire) à éviter: à n'envisager que dans des cas exceptionnels chez des patients avec un risque de thrombose très élevé et un INR sous-thérapeutique.
** Ce conseil posologique doit ensuite être adaptée à un INR récent et au profil de risque individuel de thrombo-embolie et de complications hémorragiques de chaque patient:
- En cas d'INR initial élevé et/ou risque hémorragique élevé(p.ex. antécédents d'hémorragie): envisager une dose de charge plus faible ou nulle, ou seulement une dose de charge le jour 1
- En cas d'INR initial faible et/ou risque élevé de thrombose(p.ex. prothèses valvulaires cardiaques): une dose de charge le jour 1 et le jour 2 est certainement recommandée.
*** Ce conseil posologique doit ensuite être adapté à un INR récent et au profil de risque individuel de thrombo-embolie et de complications hémorragiques de chaque patient:
- En cas d'INR élevé et/ou risque hémorragique élevé(p.ex. antécédents d'hémorragie) : envisager d'augmenter plus lentement l'acénocoumarol.</td></tr>
</table>

Sources spécifiques

1 Prescrire Redaction. Choisir la warfarine! Rev Prescrire 2013; 33: 197.

2 Domus Medica. Orale anticoagulatietherapie voor de huisarts. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering, 2010.

Sur: https://domusmedica.be/richtlijnen/orale-anticoagulatietherapie

3 Graudins L, Chen F, Hopper I, Tideman PA, Trimaco R et al. Warfarin brands. Aust Prescr. 2015; 38: 150-51. doi10.18773/austprescr.2015.062
4 van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJM. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. Thromb Res. 2008; 123: 225-30. doi: 10.1016/j.thromres.2008.01.020
5 Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Omschakelen van de ene vitamine K-antagonist naar de andere. In: De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist. Version de décembre 2018; p. 148-155. Sur: https://www.fnt.nl/kwaliteit/de-kunst-van-het-doseren
6 The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Sur: https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation.

Actualités

Assouplissement des conditions de remboursement des médicaments à action directe contre l'hépatite C, depuis le 1er janvier 2019

Depuis le 1er janvier 2019, les spécialités contenant des antiviraux à action directe contre l'hépatite C (Harvoni®, Sovaldi®, Epclusa®, Vosevi®, Maviret®, Zepatier®: voir chapitre 11.4.5. dans le Répertoire) sont remboursées à tous les patients atteints d'hépatite C, même aux patients infectés ne présentant pas d'atteinte hépatique.[1] Auparavant, le remboursement de ces médicaments était limité (1) aux patients atteints d'hépatite C présentant une fibrose hépatique modérée à sévère, et (2) aux patients atteints d'hépatite C, indépendamment du stade de fibrose hépatique, présentant aussi des facteurs de risque de progression de la maladie (p.ex. co-infection au VIH ou à l'hépatite B).

Commentaire du CBIP

Les antiviraux à action directe représentent un progrès certain dans le traitement de l'hépatite C. Leurs effets positifs déjà avérés en termes de réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12, c.-à-d. absence du virus dans le sang 12 semaines après la fin du traitement) doivent toutefois être complétés par des données à long terme sur le risque de rechute et sur la morbidité et la mortalité [voir les Folia de septembre 2014 et de novembre 2017, et le Répertoire chapitre 11.4.5.]. Dans les pays à revenu élevé tels que la Belgique, le coût d'un traitement contre l'hépatite C est très élevé (le coût d'un traitement de 12 semaines avec Harvoni® reviendrait par exemple à environ 55.000€), bien qu'un traitement à un coût beaucoup moins élevé ne soit pas une option inaccessible [voir à ce sujet les Folia de septembre 2018]. Les accords de fixation de prix entre les autorités et les firmes pharmaceutiques étant confidentiels, le prix réel payé par l'INAMI n'est pas connu, et c'est encore le cas aujourd'hui. Les conditions de remboursement élargies sont conformes aux dernières recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (2018)[2] de traiter tous les patients atteints d'hépatite C quel que soit le stade de leur maladie, mais ceci signifie aussi que de nombreux patients infectés par le virus de l'hépatite C, dont la maladie n'évoluera peut-être pas pendant des dizaines d'années et qui ne développeront peut-être pas d'atteinte hépatique, seront pourtant traités avec ces médicaments qui sont, aujourd'hui encore, très coûteux.
Les nouveaux médicaments étant souvent très coûteux, il devient de plus en plus difficile pour les décideurs politiques de maintenir l'équilibre entre les besoins médicaux et les possibilités budgétaires. Il est essentiel que les décisions en matière de remboursement de médicaments (coûteux) tiennent compte du bénéfice qu'ils représentent pour le patient, vu la grande solidarité que cela exige de la communauté.

Sources spécifiques

1 https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/adaptations/Pages/antiviraux-hepatitec_conditions_remboursement_20190101.aspx

2 WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. July 2018. Sur https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/

Nouveautés médicaments

Informations récentes janvier 2019

Nouveautés en première ligne
- tramadol + dexkétoprofène

Nouveautés en médecine spécialisée
- bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide
- dolutégravir + rilpivirine

Suppressions
- aciclovir ophtalmique
- codéine sirop sans sucre
- daclatasvir
- erythromycine granules en sachet
- glycine max

Autres modifications
- dénosumab
- antiviraux à action directe dans l'hépatite C chronique

▼: 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).

Nouveautés en première ligne

tramadol + dexkétoprofène

Avis du CBIP. Une telle association fixe est à éviter. La titration du tramadol est difficile et les temps de demi-vie des deux molécules sont très différents. Si un AINS est indiqué, le dexkétoprofène n'est pas un premier choix.

Une nouvelle spécialité associant le tramadol 75 mg au dexkétoprofène 25 mg (**Skudexa®**, chapitre 8.3.2) est mise sur le marché.

Indication selon le RCP. Traitement symptomatique à court terme de douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère chez les adultes dont la douleur est considérée comme nécessitant une combinaison de tramadol et de dexkétoprofène.

Efficacité. On ne dispose d'aucune étude en médecine générale. L'association a été comparée à chacune des molécules en monothérapie dans deux études cliniques chez des patients en post-opératoire. Son efficacité était supérieure à chacun des deux composés sur certains critères de douleur mais pas sur la satisfaction globale du patient.

L'association tramadol + dexkétoprofène a été évaluée en post-opératoire chez 606 patientes après une hystérectomie par voie abdominale et chez 641 patients après la pose d'une prothèse de hanche. Le critère d'évaluation principal était la somme pondérée des différences de scores d'intensité de la douleur calculée sur 8h ($SPID_8$), mesurée par une échelle visuelle analogique. Plus le score est élevé, plus le soulagement de la douleur est important. L'association a été plus efficace que le dexkétoprofène 25mg ou le tramadol 100mg (dose supérieure à celle contenue dans l'association): $SPID_8$ moyenne: 242, 185 et 157 ($p < 0,001$). Par contre, l'association ne s'est pas avérée plus efficace sur la satisfaction globale évaluée par les patients.[1]

Elle a aussi été comparée à l'association fixe tramadol + paracétamol, avec une supériorité démontrée sur le soulagement des douleurs, mais une interprétation des résultats difficile vu l'absence de seuil clinique validé pour le critère d'évaluation utilisé.

Cette association a été comparée à l'association tramadol + paracétamol chez des patients après extraction dentaire (n=653), dans une étude de non-infériorité. Le critère d'évaluation principal était le soulagement de la douleur au cours des 6h suivant l'administration du médicament ($TOTPAR_6$), évalué à l'aide de l'échelle verbale VRS (*Verbal Rating Scale*). La non-infériorité, puis la supériorité, de l'association tramadol + dexkétoprofène sur l'association tramadol + paracétamol ont été démontrées: 13 vs 9 points, différence de 4 points (IC 95% 2,6 à 5,2; $p < 0,0001$).[2]

Elimination. Les deux molécules ont des temps de demi-vie d'élimination très différents: 1,65h pour le dexkétoprofène et 6h pour le tramadol (plus long chez les personnes âgées).

Sécurité. Dans les 3 études d'évaluation clinique, les effets indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux, somnolence et vertiges. Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses attendus sont ceux des deux molécules (voir chapitre 9.1 AINS et 8.3 Opioïdes). Chez les personnes âgées, le risque de saignements digestifs et insuffisance rénale ou cardiaque dus au dexkétoprofène et le risque de constipation, sédation et confusion dues au tramadol sont augmentés. La prise d'opioïdes expose à un risque de dépendance. Lors de l'utilisation de cette association fixe, le patient peut ne pas être conscient de la composition du médicament et prendre de surcroit un AINS.[1-5]

Prix. 9,76€ pour 15 comprimés, non remboursé.

Nouveautés en médecine spécialisée

association fixe bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide

Avis du CBIP L'association bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide (**Biktarvy®▼**, chapitre 11.4.3.6) est une option thérapeutique pour les adultes porteurs du VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ou virologiquement contrôlés par un autre traitement antirétroviral.

Le bictégravir est un nouvel antirétroviral (inhibiteur de l'intégrase) utilisé en association fixe avec l'emtricitabine + le ténofovir alafénamide (inhibiteurs de la transcriptase inverse).

Indication selon le RCP. Cette association a pour indication le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Efficacité. Chez des patients naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés, le Biktarvy® n'est pas inférieur à d'autres traitements antirétroviraux pour obtenir ou maintenir une charge virale inférieure à 50 copies/ml (nombre de copies d'ARN du VIH/ml de plasma).

Sécurité. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées, diarrhées, nausées, fatigue et rêves anormaux [voir aussi emtricitabine chapitre 11.4.3.1.1 et ténofovir alafénamide chapitre 11.4.3.1.2). Les taux sériques de créatinine et de bilirubine peuvent augmenter légèrement.
Le Biktarvy® n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.
Le bictégravir est un substrat du CYP3A4 et la prise concomitante d'inducteur puissant du CYP3A4 peut diminuer son efficacité et provoquer l'apparition de résistances. La prise concomitante de millepertuis ou de rifampicine est donc contre-indiquée. Il est aussi, comme le ténofovir, un substrat de la glycoprotéine p (P-gp).
Comme pour les autres anti-rétroviraux, la prudence est conseillée en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ou C, et en cas de troubles de la fonction hépatique. Pendant le traitement, il est conseillé de surveiller le poids, les paramètres lipidiques et glucidiques, et d'être attentif à l'apparition d'un éventuel syndrome de restauration immunitaire, ostéonécrose, ou néphrotoxicité.

- Le syndrome de restauration immunitaire ou de reconstitution immunitaire est un ensemble de manifestations cliniques inflammatoires survenant quelques semaines après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH et très immunodéprimés. Plusieurs présentations cliniques sont possibles : aggravation paradoxale d'une infection opportuniste en cours de traitement, infection latente démasquée par le traitement, ou survenue de maladies inflammatoires ou auto-immunes.[6]
- Une ostéonécrose peut également être constatée chez des patients aux stades avancés de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement antirétroviral au long cours. Les facteurs de risque supplémentaires sont notamment l'usage de corticostéroïdes et l'alcoolisme.

Il n'est pas exclu que le Biktarvy® provoque des troubles hématologiques, métaboliques ou neurologiques chez les enfants exposés in utero.
Le Biktarvy® doit être pris à distance (intervalle de quelques heures) des antiacides contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium.[7-9]

Posologie. Un comprimé par jour.

Coût. Le prix est de 907,70€ pour un mois de traitement, remboursé en a (chap. IV, a priori).

dolutégravir + rilpivirine

Avis du CBIP. L'association dolutégravir + rilpivirine (**Juluca®**, ▼chapitre 11.4.3.6) est une option thérapeutique chez des patients porteurs du VIH-1, virologiquement contrôlés, qui souhaiteraient switcher d'une trithérapie vers une bithérapie, notamment pour simplifier le traitement, améliorer la tolérance ou diminuer le coût.

Le dolutégravir (inhibiteur d'intégrase) et la rilpivirine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse), qui existaient déjà sous forme de spécialités mono-composées, sont maintenant commercialisés en association fixe.

Indication selon le RCP. Le Juluca® a pour indication le traitement du VIH-1, chez l'adulte virologiquement contrôlé sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.

Efficacité. L'association dolutégravir + rilpivirine n'a pas été démontrée moins efficace qu'une trithérapie standard chez des patients sans antécédent d'échec virologique, sans résistance connue aux antirétroviraux et avec un statut virologique stable.

Sécurité. Les principaux effets indésirables sont les diarrhées et les céphalées (voir aussidolutégravir chapitre 11.4.3.5 et rilpivirine chapitre 11.4.3.1.3).
Les 2 molécules sont des substrats du CYP3A4 et le dolutégravir est aussi substrat de la P-gp. L'administration concomitante avec certains anti-épileptiques, la rifampicine ou le millepertuis est contre-indiquée.
La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante d'un médicament augmentant le risque de torsade de pointes.
Comme pour les autres antirétroviraux, la prudence est conseillée en cas de co-infection par le virus de l'hépatite B ou C. Un syndrome de restauration immunitaire ou une ostéonécrose sont possibles (voir plus haut, Biktarvy®).
Le Juluca® ne doit pas être pris au même moment que des anti-H_2, des antiacides, des suppléments en fer, calcium ou des multivitamines. Il est conseillé d'administrer ces médicaments 6 à 12h avant ou 4h après la prise de Juluca®. L'administration concomitante avec les IPP est contre-indiquée.
Il peut augmenter les concentrations plasmatiques de metformine, une adaptation de posologie de la metformine est généralement nécessaire à l'initiation et à l'arrêt.
L'usage pendant la grossesse est déconseillé.[10,11]

Posologie. Un comprimé par jour

Coût. Le prix est de 874,29€ pour un mois de traitement, remboursé en a (chap. IV, a priori).

Suppressions

aciclovir pommade ophtalmique

L'aciclovir sous forme de pommade ophtalmique (**Zovirax®**, chapitre 16.1.3) est retiré du marché. Il reste un antiviral à usage ophtalmique disponible: le ganciclovir. Les antiviraux sous forme de pommade ophtalmique sont recommandés en cas d'accès aigu de kératite à *Herpes simplex*. Ils sont aussi utilisés dans le zona ophtalmique avéré, mais les preuves d'efficacité manquent. Dans le zona ophtalmique, l'administration d'antiviraux par voie orale est préférable (voir la Fiche de Transparence Zona ophtalmique).

codéine sirop sans sucre

La spécialité Toux-San Codéine sans sucre (**Toux-San Codéine®**, chapitre 4.2.1) est retirée du marché. Il s'agissait du seul sirop anti-tussif à base de codéine sans sucre disponible sur le marché. Les antitussifs ne sont pas conseillés en cas de toux, en raison des doutes quant à leur efficacité et de leurs effets indésirables avérés. En particulier, la codéine est contre-indiquée jusqu'à l'âge de 12 ans, pendant la grossesse et l'allaitement. Ses effets indésirables et contre-indications sont ceux des dérivés morphiniques, et un usage abusif est possible.

daclatasvir

Le daclatasvir (**Daklinza®**, chapitre 11.4.5) est retiré du marché. Il était utilisé pour le traitement de l'hépatite C chronique. Pour plus d'infos sur les traitements de l'hépatite C, voir aussi Folia de septembre 2014 et novembre 2017 + ci-dessous concernant le remboursement.

erythromycine en sachet

L'érythromycine sous forme de granules en sachets (**Erythroforte®**, chapitre 11.1.2.1) est retirée du marché. La seule forme orale encore disponible est le sirop. La place de l'érythromycine est réduite depuis l'apparition des néomacrolides qui ont un spectre antibactérien similaire, une meilleure absorption par voie orale et moins d'effets indésirables gastro-intestinaux. Cependant, le CBIP

rappelle que les macrolides ne sont généralement pas des antibiotiques de premier choix, vu les résistances élevées [voir chapitre 11.1.2]. L'utilisation de l'érythromycine comme gastroprocinétique est également déconseillée pour les mêmes raisons [voir Folia avril 2001].

glycine max

L'extrait de glycine max (**Gynosoya®**, chapitre 6.3.1.4) est retiré du marché. Il n'existe plus de phytoestrogènes enregistrés comme médicaments. Les phytoestrogènes sont utilisés comme traitement symptomatique des plaintes péri-ménopausiques. Ils n'ont pas d'effet sur la densité osseuse. En cas de symptômes invalidants, les estrogènes, pendant une période la plus courte possible, sont le 1er choix médicamenteux. Ils doivent être associés à un progestatif si l'utérus est toujours présent [voir aussi chap. 6.3. dans le Répertoire].

Autres modifications

dénosumab: nouvelle indication

Le dénosumab (**Prolia®**, chapitre 9.5.5) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de l'ostéoporose. Il est maintenant aussi indiqué dans le traitement de la perte osseuse associée à l'usage à long terme de corticostéroïdes systémiques chez des adultes à haut risque de fracture. Dans cette indication, le dénosumab augmente plus la densité minérale osseuse (DMO) que le risédronate Cependant, cette étude ne permet pas de savoir si le dénosumab est plus efficace que le risédronate pour diminuer le risque fracturaire, qui est la question clinique importante.

> Le dénosumab a été comparé au risédronate chez 795 patients âgés de 20 à 94 ans (70% de femmes), prenant depuis au-moins 3 mois ou commençant à prendre ≥ 7,5 mg de prednisolone ou équivalent. Le critère d'évaluation primaire était la densité minérale osseuse (DMO). Les traitements ont été donnés pendant 2 ans et étaient associés à min. 1000 mg de calcium et min 800 UI de vitamine D par jour. Aussi bien dans le groupe continuant que dans celui débutant les corticostéroïdes, l'augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire à 1 an et 2 ans était plus importante sous dénosumab que sous risédronate. Cette étude n'a pas été conçue pour évaluer la survenue de fractures.[12]

La balance bénéfice-risque du dénosumab dans ses différentes indications n'est pas claire. On manque d'études comparatives entre le dénosumab et les bisphosphonates sur le critère primaire de prévention des fractures. Les effets indésirables sont potentiellement graves [voir aussi le Folia de janvier 2017 et la Fiche de Transparence Ostéoporose].

antiviraux à action directe dans l'hépatite C chronique: modification de remboursement

Les conditions de remboursement pour les antiviraux à action directe de l'hépatite C chronique sont assouplies à partir du 1er janvier 2019 [voir Bon à savoir dans ce numéro des Folia]. Ceci concerne les spécialités Harvoni®, Sovaldi®, Epclusa®, Vosevi®, Maviret® et Zepatier® (voir aussi chapitre 11.4.5).

Sources

1 Commission de la transparence, HAS, Skudexum, juin 2016.

2 Commission de la transparence, HAS, Skudexum, février 2018.

3 Skudexa, RCP

4 Dexkétoprofène + tramadol (Skudexum®) et douleurs aiguës, La Revue Prescrire, 2017 tome 37, n°409, 811-812

5 What place is there for tramadol/dexketoprofen ? DTB vol 56, N°6, June 2018

6 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. Medicine (Baltimore). 2002 May;81(3):213-27.

7 Biktarvy®, RCP

8 La Lettre Médicale, volume 42 (ML 1553), n°11

9 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/

10 Juluca®, RCP

11 Med Lett Drugs Ther. 2018 Dec 3;60(1561):e202-204

12 Prolia®, RCP

Pharmacovigilance

Rétinoïdes: nouvelles recommandations de l'EMA pour éviter l'exposition in utero

Il est bien connu que les rétinoïdes sont fortement tératogènes. Lors de l'administration orale de rétinoïdes (isotrétinoïne, acitrétine, bexarotène, trétinoïne), il y a lors de l'utilisation au cours du 1er trimestre de la grossesse e.a. un risque accru de malformations cranofaciales et cardiovasculaires et de malformations du système nerveux central; environ 1 grossesse sur 3 avec exposition à un rétinoïde oral se termine par un avortement spontané. La constatation que des femmes enceintes sont encore toujours exposées à des rétinoïdes oraux, et que les précautions d'emploi du "programme de prévention de la grossesse" (*Pregnancy Prevention Program* ou PPP) déjà existant pour l'isotrétinoïne sont insuffisamment connues par des professionnels de la santé et des patients, a été la raison pour laquelle l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a évalué la nécessité de mesures complémentaires éventuelles.

- Lorsque le RCP et la notice ne sont pas jugés suffisants pour garantir un usage ainsi sûr que possible d'un médicament, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) peut exiger des activités complémentaires de minimisation des risques. Un **programme de prévention de la grossesse (*pregnancy prevention program* ou PPP)** pour des médicaments tératogènes constitue une de ces activités, et correspond à des documents dans lesquels sont décrites les conditions pour la prescription et la délivrance du médicament tératogène, et à des mesures complémentaires pour éviter une exposition in utero.[1]
- Des études effectuées en Belgique montrent aussi que le PPP pour l'isotrétinoïne est trop peu suivi, en particulier concernant les recommandations pour la contraception.[2,3]

Les conclusions de l'EMA sont les suivantes.[4]

Tous les rétinoïdes oraux sont contre-indiqués pendant la grossesse, et un nouveau programme de prévention de la grossesse (PPP) est d'application pour l'isotrétinoïne et l'acitrétine

L'EMA confirme que **les rétinoïdes utilisés par voie orale** sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Isotretinoïne en acitrétine

De plus, l'**isotrétinoïne** et l'**acitrétine** ne peuvent pas être utilisés chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, à moins qu'il soit satisfait aux conditions d'un **PPP**. Le précédent PPP de l'isotrétinoïne est revu, et pour l'acitrétine un PPP est donc aussi d'application.

- Les PPP's doivent faire en sorte que les patientes comprennent à fond le risque tératogène et l'importance de la contraception. Un "Formulaire d'accord de soins de prescription aux patientes" (*risk acknowledgement form)* doit être parcouru avec la patiente, et signé par celle-ci. Un exemplaire est conservé dans le dossier médical et un exemplaire est remis à la patiente. Les formulaires sont en principe disponibles à partir de fin février 2019 (via le symbole à hauteur des spécialités sur le site web du CBIP): voir Répertoire chapitre 15.5.5. (Isotrétinoïne) et chapitre 15.7.4.(Acitrétine).
- Les conditions du PPP sont e.a. les suivantes:
  - une évaluation du risque que la patiente tombe enceinte;
  - les exigences concernant les tests de grossesse: avant de débuter le traitement, pendant le traitement (de préférence chaque mois) et après le traitement (pour l'isotrétinoïne: un test 1 mois après l'arrêt; pour l'acitrétine: un test tous les 1 à 3 mois pendant une période de trois ans après l'arrêt);
  - les exigences concernant la contraception : au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois (isotrétinoïne) ou 3 ans (acitrétine) après l'arrêt.

- En matière de contraception, on recommande, soit au moins une méthode contraceptive très efficace (c'est-à-dire une méthode "indépendante de l'utilisatrice", à savoir un IUD ou un implant), soit deux méthodes contraceptives complémentaires dépendant de l'utilisatrice.
- Avec l'acitrétine la période exigée de contraception après l'arrêt (3 ans) est aussi longue car l'acitrétine peut se métaboliser en étrétinate, une substance encore plus tératogène ayant une très longue demi-vie. La métabolisation de l'acitrétine en étrétinate est plus importante en cas de prise d'alcool [voir Folia mars 2017].

- Du matériel éducatif revu, à l'attention des médecins et patientes sera en principe mis à disposition fin février 2019 (à consulter via le symbole à hauteur des spécialités sur le site web du CBIP): voir Répertoire chapitre 15.5.5. (Isotrétinoïne) et chapitre 15.7.4. (Acitrétine). Lors de la délivrance du médicament, le pharmacien pourra parcourir avec la patiente une *"patient alert card"*.
- Un avertissement (pictogramme d'interdiction + texte d'avertissement) concernant le risque tératogène sera apposé sur l'emballage extérieur des spécialités à base d'isotrétinoïne et d'acitrétine et il est prévu que cela se fera dans le courant de l'année

2019.
- Chez les femmes en âge de procréer, il est recommandé de ne prescrire une spécialité à base d'isotrétinoïne ou d'acitrétine que par période d'un mois.

Bexarotène et trétinoïne

Pour le bexarotène et la trétinoïne, en raison de leurs indications spécifiques (oncologie), des mesures complémentaires n'ont pas été imposées par rapport aux conditions déjà existantes en matière de contraception et de tests de grossesse dans le RCP.

Adapalène et trétinoïne appliqués localement

L'EMA confirme que les rétinoïdes appliqués localement adapalène et trétinoïne ne peuvent pas être utilisés pendant la grossesse et chez les femmes qui planifient une grossesse. Ceci est une mesure de précaution: le risque pour le fœtus est probablement limité vu la très faible résorption. Pour ces médicaments il n'y a pas non plus de mesures complémentaires imposées.

Note: effets indésirables neuropsychiatriques

L'EMA a aussi évalué les signaux d'effets indésirables neuropsychiatriques avec les rétinoïdes.

- Des effets indésirables neuropsychiatriques (e.a. dépression, angoisse, troubles de l'humeur, (tentative de) suicide) sont rapportés au cours du traitement avec des rétinoïdes oraux. Selon l'EMA, il n'est actuellement pas possible de déterminer s'il y a un lien de causalité vu la limitation des données (notifications spontanées, études observationnelles). Il a été néanmoins décidé de reprendre un avertissement à ce sujet dans le RCP et la notice des rétinoïdes oraux. La prudence s'impose en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression.
- Pour les rétinoïdes appliqués localement, il n'y a, sur base de données très limitées, pas d'indications d'un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques.

Sources spécifiques

1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf

2 Lelubre M, Hamdani J, Senterre C et al. Evaluation of compliance with isotretinoin PPP recommendations and exploration of reasons for non-compliance : Survey among French-speaking health care professionals and patients in Belgium. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018:27;668-73 (doi: 10.1002/pds.4441)

3 Biset N, Lelubre M, Senterre C et al. Assessment of medication adherence and responsible use of isotretinoin and contraception through Belgian community pharmacies by using pharmacy refill data. Patient Prefer Adherence 2018:12:153-61

4 EMA. Retinoid-containing medicinal products. Via https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products. PRAC assessment report via https://www.ema.europa.eu/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.