

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2020

**INTRO:** Ce mois-ci dans les Folia

### ARTICLES

Comparaisons entre les antagonistes de la vitamine K et les AOD, et entre les différents AOD □

Sur base de données d'études non randomisées et de comparaisons indirectes, des affirmations sont régulièrement faites concernant le choix entre les antagonistes de la vitamine K et les anticoagulants oraux directs (AOD). Pour de nombreux patients débutant un nouveau traitement anticoagulant de longue durée, les antagonistes de la vitamine K restent un bon premier choix. Les AOD peuvent être envisagés comme alternative pour des raisons pratiques ou dans le cadre de traitements plus courts.

Quel traitement antithrombotique chez les patients atteints de FA et d'un syndrome coronarien aigu? □

En retirant l'acide acétylsalicylique, on diminue le risque hémorragique lié à la trithérapie antithrombotique théoriquement indiquée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et d'un syndrome coronarien aigu (SCA). Il n'est toutefois pas suffisamment certain que ce retrait ne s'accompagne pas d'une légère augmentation des accidents ischémiques coronariens. Le risque hémorragique semble également réduit par l'utilisation d'AOD au lieu d'antagonistes de la vitamine K, mais les preuves issues d'études comparatives directes sont limitées.

Thromboprophylaxie et traitement de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints d'un cancer

Sur la base d'études de 2018 et 2019, les anticoagulants oraux directs (AOD) sont avancés comme alternative possible aux héparines de bas poids moléculaire chez les patients atteints d'un cancer, autant dans la prophylaxie que dans le traitement de la thromboembolie veineuse. Le CBIP estime que, dans cette population hétérogène, il est préférable de déterminer de façon individuelle l'utilité d'une prophylaxie et le traitement anticoagulant optimal.

Pas de place pour les AOD dans la prévention secondaire post AVC ischémique cryptogénique

Tout comme le rivaroxaban, le dabigatran ne s'avère pas supérieur à l'acide acétylsalicylique dans la prévention secondaire suite à un AVC ischémique cryptogénique.

### PHARMACOVIGILANCE

Mise en garde contre l'usage d'AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides

L'Agence européenne des médicaments a décidé que, dans tous les RCP des anticoagulants oraux directs (AOD), il doit être signalé que leur usage est déconseillé chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides.

Lamotrigine: prévenir les réactions cutanées graves

Un article récent dans La Revue Prescrire donne un certain nombre de mesures permettant de diminuer le risque de réactions cutanées graves avec la lamotrigine.

### 80+

Médicaments chez les personnes âgées: le Formulaire de Soins aux Personnes Âgées et une nouvelle rubrique dans les Folia: "Folia 'Soins aux Personnes Âgées'"

Diminution du risque d'exacerbations de BPCO ou d'asthme par l'éducation à une bonne technique d'inhalation

Chez les personnes âgées atteintes d'asthme ou de BPCO, l'éducation à l'utilisation correcte de l'inhalateur réduit de près de 30% le nombre de cas d'exacerbations de BPCO ou d'asthme.

## INFORMATIONS RÉCENTES: décembre 2019

### Nouveautés en première ligne

- lavandula angustifolia (Laseaxan®)

### Nouveautés en médecine spécialisée

- argipressine (Reverpleg®)
- budésonide (Jorveza®▼)
- eskétamine (Vesierra®)
- isavuconazole (Cresemba®▼)
- létermovir (Prevymis®▼)
- patisiran (Onpattro®▼)

### Suppressions

- fentanyl par voie orale (Breakyl®)
- Hedera helix (Pulmocap Hedera®)
- méclozine (Agyrax®)
- Mencevax ACWY®
- molsidomine en intraveineux (Corvaton®)
- phénytoïne en intraveineux (Diphantoïne®)

### Autres modifications

- Voltaren patch®
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

## Ce mois-ci dans les Folia

Ce numéro de janvier 2020 des Folia est largement consacré à la place des anticoagulants oraux directs (AOD) en prévention et en thérapeutique. Nous discutons la place des AOD entre eux et par rapport aux antagonistes de la vitamine K dans différentes indications.

Dans un premier article d'une nouvelle rubrique bimestrielle sur les médicaments chez les personnes âgées, nous parlons du bénéfice de l'éducation à une bonne technique d'inhalation chez des patients atteints de BPCO ou d'asthme. En matière de pharmacovigilance, nous publions une mise en garde contre l'usage d'AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides. En plus, nous rappelons la possibilité d'effets indésirables graves liés au traitement par la lamotrigine, que ce soit dans le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.

## Comparaisons entre les antagonistes de la vitamine K et les AOD, et entre les différents AOD □

Il n'y a pas encore de consensus au sujet de l'anticoagulant oral à privilégier. Depuis l'introduction des anticoagulants oraux directs (AOD), aucune nouvelle étude randomisée de grande envergure n'a été menée pour comparer directement les antagonistes de la vitamine K aux AOD. S'appuyant sur le recul d'utilisation, des données issues d'études observationnelles et de comparaisons indirectes, des affirmations sont régulièrement faites concernant le choix entre les antagonistes de la vitamine K et les AOD, qui penchent souvent en faveur des AOD, ou concernant l'AOD à privilégier.

Le CBIP estime que les données issues d'études observationnelles et de comparaisons indirectes doivent être interprétées avec prudence. Pour nombre de patients débutant un traitement anticoagulant de longue durée, les antagonistes de la vitamine K restent un bon premier choix. Les AOD peuvent être envisagés comme alternative pour des raisons pratiques ou dans le cadre des traitements plus courts. Il n'y a pas suffisamment d'arguments scientifiques pour privilégier un AOD par rapport à un autre.

Envie d'approfondir vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre [Folia Quiz](#) automne 2020 sur les AOD. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

### Patients atteints de fibrillation auriculaire

Dans un article de synthèse de mars 2019, la rédaction de *La Revue Prescrire* revoit son avis sur le traitement anticoagulant chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA)<sup>1</sup>. La warfarine reste l'anticoagulant oral de référence, mais l'apixaban est désormais avancé comme une alternative acceptable en l'absence d'atteinte valvulaire sévère, d'insuffisance rénale grave ou de maladie ou traitement qui augmente les risques hémorragiques. La rédaction s'appuie pour cela sur les éléments suivants:

- Le recul d'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) de ces dernières années.
- Les données d'études observationnelles "en situation réelle", contexte qui correspondrait mieux à la pratique clinique quotidienne que l'environnement fortement contrôlé d'une RCT.
- Les données venant de comparaisons indirectes entre les différents AOD.

Dans le rapport du jury de la réunion de consensus de l'INAMI de 2017, une légère préférence est accordée aux AOD pour le traitement anticoagulant oral en cas de FA<sup>2</sup>. Dans ce rapport, il est également précisé que les données scientifiques disponibles ne justifient pas de privilégier un AOD en particulier par rapport aux autres, mais que certains facteurs cliniques peuvent tout de même influencer le choix (préférence pour l'apixaban chez les patients à haut risque d'hémorragies gastro-intestinales et en cas d'insuffisance rénale modérée, prudence avec le dabigatran chez les personnes âgées et chez les patients à risque coronarien). Ceci a probablement également influencé le processus décisionnel de la rédaction de *La Revue Prescrire*. Les guides de pratique clinique internationaux en matière de cardiologie expriment une préférence marquée pour les AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K, principalement en raison de la facilité d'utilisation et du risque hémorragique plus faible, sans privilégier un AOD en particulier<sup>3,4</sup>.

### Traitement de la thromboembolie veineuse

Concernant le traitement de la thromboembolie veineuse, on dispose également de données issues d'études observationnelles "en situation réelle" et de comparaisons indirectes, et les AOD bénéficient d'un certain recul d'utilisation dans ce contexte.

S'appuyant sur des comparaisons indirectes, des méta-analyses en réseau ont déjà signalé que l'apixaban pourrait être associé à un risque hémorragique plus faible que le rivaroxaban<sup>5</sup>. Dans une grande étude de cohorte rétrospective américaine qui s'appuyait sur des données d'organismes assureurs, publiée en

janvier 2019, l'apixaban s'avérait également supérieur au rivaroxaban dans la prévention de la thromboembolie veineuse récidivante<sup>6</sup>. Ceci n'a pas été confirmé dans une petite étude observationnelle prospective<sup>7</sup>, publiée en juillet 2019, et dans une méta-analyse d'études observationnelles "en situation réelle"<sup>8</sup>, publiée en août 2019. Dans cette indication, la rédaction de *La Revue Prescrire* ne modifie pas (encore) son avis et continue à privilégier un antagoniste de la vitamine K (après un traitement initial par HBPM)<sup>9</sup>.

Malgré leur coût plus élevé, le rapport du jury de la réunion de consensus de l'INAMI de 2017 marque une préférence pour les AOD dans le traitement de la thromboembolie veineuse (préférence plus marquée que dans l'indication de FA)<sup>2</sup>. Il s'appuie pour cela sur la non-infériorité des AOD par rapport à la warfarine, le risque hémorragique plus faible et la plus grande facilité d'utilisation. Les données scientifiques disponibles ne permettent pas, selon le rapport du jury, de privilégier un AOD par rapport à un autre dans cette indication. Les guides de pratique clinique internationaux en matière de cardiologie expriment une préférence marquée pour les AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K, principalement en raison de la facilité d'utilisation et du risque hémorragique plus faible, sans privilégier un AOD en particulier<sup>10,11</sup>.

## Avis du CBIP

Depuis l'introduction des AOD, aucune nouvelle étude randomisée de grande envergure n'a été menée pour comparer les AOD avec les antagonistes de la vitamine K. Si le recul d'utilisation est aujourd'hui assez grand, de nombreuses préoccupations subsistent au sujet des AOD.

- Impossibilité de suivre l'effet anticoagulant.
- On ne dispose pas encore d'antidotes pour tous les AOD.
- La durée d'action des AOD est plus courte (ce qui peut causer des problèmes en cas d'observance thérapeutique réduite).
- Même avec les AOD, des interactions médicamenteuses sont possibles.
- Coût élevé des AOD.

Nous devons rester prudents lorsque nous interprétons les données issues d'études observationnelles et de comparaisons indirectes. À l'instar de la rédaction de *La Revue Prescrire*, le CBIP estime que les antagonistes de la vitamine K restent un bon premier choix pour de nombreux patients débutant un nouveau traitement anticoagulant de longue durée (voir les Folia de janvier 2017), en particulier pour les patients qui tirent un grand bénéfice du suivi régulier de l'effet anticoagulant. Les AOD peuvent constituer une alternative, pour des raisons pratiques, dans les traitements plus courts (comme dans la thromboembolie veineuse), chez les patients dont l'INR est difficile à stabiliser ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. Si l'on opte pour un AOD, les données disponibles actuellement ne permettent pas d'avancer un AOD spécifique comme premier choix; des études comparatives directes sont nécessaires à cet effet.

## Sources spécifiques

1 Rédaction Prescrire. Anticoagulant oral dans la fibrillation auriculaire. *Rev Prescr* 2019;39:194-205.

2 INAMI. L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire). Rapport du jury Réunion de consensus 30 novembre 2017.

[https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_texte\\_long\\_20171130.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20171130.pdf)

3 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019;140: e125-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665

4 2016 ESC guidelines on the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

5 Frere C, Farge D. The best direct-acting oral anticoagulant for treatment of venous thromboembolism? *Lancet Haematol* 2019;6:e4-5. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30211-4

6 Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol* 2019;6:e20-8. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1

- 7** Bott-Kitslaar DM, McBane RD, Casanegra AI, Houghton DE, Froehling DA et al. Apixaban and rivaroxaban in patients with acute venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1242-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.022
- 8** Aryal MR, Gosain R, Donato A, Yu H, Katel A et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. *Blood Adv* 2019;3:2381-7. doi: 10.1182/bloodadvances2019000572
- 9** Rédaction Prescrire. Thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. *Premiers Choix Prescrire*. Actualisation novembre 2018. <https://www.prescrire.org/Fr/139/569/0/0/About.aspx>
- 10** 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019 Epub ahead of print. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
- 11** Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

## Quel traitement antithrombotique chez les patients atteints de FA et d'un syndrome coronarien aigu? □

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui ont un syndrome coronarien aigu (SCA) ou chez lesquels un stent doit être posé, la trithérapie antithrombotique (traitement anticoagulant oral associé à une bithérapie antiplaquettaire associant de l'acide acétylsalicylique avec une thiényridine ou le ticagrélor) théoriquement indiquée pendant la première année après l'événement, comporte un risque élevé d'hémorragie. Des études récentes, réunies en juin 2019 dans une méta-analyse en réseau, suggèrent que tant le retrait de l'acide acétylsalicylique que le fait d'opter pour un AOD au lieu d'un antagoniste de la vitamine K diminuent ce risque d'hémorragie, sans augmentation significative du nombre d'accidents thrombotiques. Le CBIP estime qu'il n'est pas suffisamment certain que le retrait complet de l'acide acétylsalicylique du schéma thérapeutique ne s'accompagne pas d'une légère augmentation des accidents ischémiques coronariens et nous souscrivons aux recommandations européennes les plus récentes qui limitent la durée du traitement par l'acide acétylsalicylique à 1 mois. Quant au bénéfice des AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K, les preuves issues d'études comparatives directes sont limitées.

Envie d'approfondir vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre Folia Quiz automne 2020 sur les AOD. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Les patients atteints de fibrillation auriculaire qui ont un syndrome coronarien aigu (SCA) ou chez lesquels un stent doit être posé, doivent en théorie être traités par une triple thérapie associant un traitement anticoagulant oral et une bithérapie antiplaquettaire (acide acétylsalicylique + une thiényridine ou le ticagrélor) pendant la première année après cet événement. Cette triple thérapie antithrombotique s'accompagne toutefois d'un risque hémorragique élevé.

Les résultats d'études individuelles randomisées, menées ces 5 dernières années (la plus grande et la plus récente ayant été publiée en avril 2019), et une méta-analyse en réseau publiée en juin 2019, semblent montrer que le retrait de l'acide acétylsalicylique est associé à une diminution significative du risque hémorragique, sans augmentation significative du nombre d'accidents thrombotiques<sup>1,2</sup>. Lorsqu'un AOD est utilisé au lieu d'un antagoniste de la vitamine K, on observe également une diminution, moins importante toutefois, du risque hémorragique. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence. Pour certaines comparaisons, le nombre de patients était plutôt limité, et les résultats de la méta-analyse en réseau reposent donc surtout sur des comparaisons indirectes. Tant les études individuelles que la méta-analyse manquent de puissance statistique pour pouvoir démontrer des différences sur des critères d'évaluation ischémiques (alors que dans les groupes sans acide acétylsalicylique, les accidents thrombotiques étaient numériquement (mais pas de manière statistiquement significative) plus fréquents)<sup>3</sup>.

Le CBIP est d'avis qu'il n'est pas suffisamment certain que le retrait complet de l'acide acétylsalicylique du schéma thérapeutique ne s'accompagne pas d'une légère augmentation des accidents ischémiques coronariens. Nous souscrivons donc aux recommandations européennes les plus récentes concernant le traitement anticoagulant et antiagrégant des patients atteints de fibrillation auriculaire (et chez lesquels des anticoagulants oraux sont indiqués) et qui doivent subir la pose d'un stent dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu ou d'une coronaropathie stable<sup>4</sup>. Dans ces recommandations, la durée du traitement par l'acide acétylsalicylique est limitée à 1 mois (à prolonger jusqu'à 3 voire maximum 6 mois en cas de risque thrombotique élevé, ou à omettre éventuellement chez les patients sélectionnés présentant un faible risque thrombotique ou un risque hémorragique très élevé). En tant qu'inhibiteur du P2Y<sub>12</sub>, le clopidogrel est à privilégier, vu que la grande majorité des patients dans la méta-analyse a été traitée par le clopidogrel. Le profil d'innocuité des antiagrégants plus puissants (prasugrel, ticagrélor) n'est pas suffisamment documenté chez ces patients. Concernant le bénéfice des AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K, les preuves issues d'études comparatives directes sont limitées.

## Sources spécifiques

- 1** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2019; 380:1509-24. Doi: 10.1056/NEJMoa1817083
- 2** Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA Cardiol* 2019;4:747-55. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1880
- 3** Mukherjee D. In AF with recent ACS of PCI, apixaban reduced bleeding vs VKAs; aspirin increased bleeding vs placebo. *Ann Intern Med* 2019;171:JC7. doi: 10.7326/ACPJ201907160-007
- 4** 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions. *Europace* 2019;21:192-3. doi: 10.1093/europace/euy174



Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Mise en garde contre l'usage d'AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Les données de deux RCT<sup>1,2</sup> et d'une méta-analyse portant essentiellement sur des études observationnelles<sup>3</sup> suggèrent que les anticoagulants oraux directs (AOD) ne sont pas efficaces chez certains patients atteints du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Chez les patients atteints du SAPL, le traitement par AOD a en effet été associé à un plus grand nombre de thromboses (plus spécifiquement artérielles), par rapport aux patients traités par des antagonistes de la vitamine K. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé qu'une mise en garde doit figurer dans le RCP de chaque AOD, signalant que leur usage n'est pas recommandé chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides<sup>4</sup>. Il n'est pas possible de procéder à un dépistage préalable du SAPL chez chaque patient éligible pour un traitement par AOD, vu que le diagnostic définitif du SAPL nécessite au moins deux prises de sang à un intervalle d'au moins 12 semaines. L'instauration du traitement anticoagulant ne peut pas être reporté jusqu'à confirmation du diagnostic éventuel de SAPL. Il semble donc judicieux d'éviter les AOD chez les patients débutant un traitement anticoagulant et chez lesquels un SAPL est suspecté.



Le dépistage du SAPL semble le plus pertinent chez les patients suivant<sup>5</sup>:

- Patients âgés de moins de 50 ans présentant une thrombose artérielle ou veineuse inexpliquée.
- Patients présentant une thrombose de localisation inhabituelle.
- Patientes présentant une fausse couche tardive (à 12-24 semaines de grossesse).
- Patients ayant une maladie auto-immune systémique (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, thrombocytopenie auto-immune, anémie hémolytique auto-immune) et présentant une thrombose ou une complication liée à la grossesse.

### Sources spécifiques

- 1 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132:1365-71. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333
- 2 Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mastra A et al. Rivaroxabna versus viramin K antagonist in antiphospholipid syndrome. A randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2019;171:685-94. doi: 10.7326/M19-0291
- 3 Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid patients treated with direct anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; 17:1011-21. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009
- 4 European Medicines Agency. Pharmacovigilance Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8-11 April 2019 PRAC meeting. Via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf)
- 5 Rand JH, Wolgast LR. Dos and don'ts in diagnosing antiphospholipis syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;455-9. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.455

## Thromboprophylaxie et traitement de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints d'un cancer

Sur la base d'études de 2018 et 2019, les anticoagulants oraux directs (AOD) sont avancés comme alternative possible aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) chez les patients atteints d'un cancer, autant dans la prophylaxie que dans le traitement de la thromboembolie veineuse. La population des patients atteints de cancer est toutefois très hétérogène.

Avant de procéder à une thromboprophylaxie de routine (avec ou sans AOD), il faut d'abord élucider la question de savoir quels groupes de patients présentent le risque le plus élevé de thromboembolie et bénéficieraient donc le plus d'une thromboprophylaxie. Dans le cas d'une thromboembolie veineuse, il est préférable de déterminer individuellement le traitement optimal et les HBPM demeurent le premier choix pour les patients cancéreux présentant un risque élevé d'hémorragie.

Envie d'approfondir vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre Folia Quiz automne 2020 sur les AOD. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

### Thromboprophylaxie chez les patients atteints d'un cancer

Les patients atteints d'un cancer présentent un risque accru de thromboembolie veineuse. Dans quelques études, la prophylaxie par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) s'avère supérieure au placebo chez des patients ambulatoires, sans effet sur la mortalité. L'incidence de thromboembolie veineuse étant plutôt faible et le bénéfice minime, la plupart des guides de pratique clinique ne conseillent pas une prophylaxie de routine<sup>1</sup>. Deux études randomisées, publiées début 2019, ont évalué l'efficacité des anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport au placebo dans la thromboprophylaxie chez des patients cancéreux ambulatoires présentant un risque accru de thrombose (évalué à l'aide du score de Khorana)<sup>2,3</sup>. Dans une étude, l'apixaban diminuait significativement l'incidence des thromboembolies veineuses symptomatiques, par rapport au placebo (réduction absolue de risque: 6%, NNT: 17), mais au prix d'une augmentation du nombre d'hémorragies majeures (augmentation absolue de risque: 1,7%, NNH: 59)<sup>2</sup>. Dans l'autre étude, le rivaroxaban était seulement associé à une incidence significativement moins élevée de thromboembolies veineuses symptomatiques et asymptomatiques par rapport au placebo tant que durait le traitement (en moyenne 4,3 mois), mais il ne l'était plus à la fin de la période de suivi de 6 mois, et ce sans augmentation significative du nombre d'hémorragies<sup>3</sup>. Aucune des deux études ne montrait un bénéfice en termes de mortalité.

Selon les éditorialistes, il faut d'abord élucider la question de savoir quels patients cancéreux présentent le risque le plus élevé de thromboembolie et bénéficieraient donc le plus d'une thromboprophylaxie, avant de procéder à une thromboprophylaxie de routine (avec des HBPM ou des AOD; on ne dispose pas de comparaisons directes) chez les patients cancéreux ambulatoires<sup>4,5</sup>. Le CBIP partage cet avis.

### Traitement de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints d'un cancer

Pour le traitement des thromboembolies veineuses chez les patients atteints de cancer, les HBPM sont à privilégier. En comparaison avec les antagonistes de la vitamine K, elles diminuent le risque de récurrence, sans effet avéré sur la mortalité<sup>6,7,8</sup>. Selon une *Cochrane Review*, les AOD ne s'avèrent pas plus efficaces (récurrence, mortalité) ni plus sûrs (hémorragies) que les antagonistes de la vitamine K dans cette indication<sup>8</sup>. Deux études randomisées de 2018 constatent toutefois que les AOD rivaroxaban et édoxaban diminuent pourtant le risque de récurrence par rapport aux HBPM, mais au prix de davantage d'hémorragies<sup>9</sup>. Les éditorialistes rappellent que la population de patients cancéreux est très hétérogène (localisation, stade et traitement de la tumeur) et qu'il est donc préférable de définir le traitement optimal en fonction de l'individu. Pour les patients cancéreux présentant un risque hémorragique élevé (par exemple en cas de cancer gastro-intestinal notamment), les HBPM restent certainement le premier choix<sup>6,10</sup>.

## Sources spécifiques

- 1** Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:781-3. doi: 10.1056/NEJMe1816060
- 2** Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-9. doi: 10.1056/NEJMoa1814468
- 3** Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:720-8. doi: 10.1056/NEJMoa1814630
- 4** Chouinard E. In patients with cancer who were starting chemotherapy, apixaban reduced VTE and increased major bleeding at 180 d. *Ann Intern Med* 2019; 170:JC29. doi: 10.7326/ACPJ201903190-029
- 5** Cervi A, Douketis J. In high-risk patients with cancer, thromboprophylaxis with rivaroxaban did not reduce VTE events at 180 days. *Ann Intern Med* 2019; 170:JC67. doi: 10.7326/ACPJ201906180-06
- 6** 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019 Epub ahead of print. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
- 7** Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149:315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026
- 8** Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, Alturki F, Matar CF et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 6. Art. No.: CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub5
- 9** Rossel A, Robert-Ebadi H, Combesucre C, Groscurin O, Stirnemann J et al. Anticoagulant therapy for acute venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14:e0213940. doi: 10.1371/journal.pone.0213940
- 2** Al-Samkari H. Optimal anticoagulant treatment of cancer-associated venous thromboembolism remains unclear. *BMJ Evid Based Med* 2019; 24:115-6. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111096

## Pas de place pour les AOD dans la prévention secondaire post AVC ischémique cryptogénique

Dans les Folia de septembre 2018, nous avons abordé l'étude NAVIGATE ESUS. Dans cette étude menée chez des patients ayant récemment eu un accident vasculaire cérébral (AVC) de cause inconnue, le rivaroxaban n'était associé à aucun bénéfice par rapport à l'acide acétylsalicylique sur le critère d'évaluation primaire "récidive d'AVC", alors qu'il était associé à une augmentation de l'incidence d'hémorragies majeures<sup>1</sup>. Dans une étude publiée en mai 2019, c'est au tour du dabigatran de s'avérer non supérieur à l'acide acétylsalicylique dans cette indication<sup>2</sup>.

Dans cette étude, on n'a pas observé d'augmentation significative de l'incidence d'hémorragies majeures, mais le nombre d'hémorragies non majeures cliniquement significatives était plus élevé. Comme indiqué dans la Fiche de transparence "AVC: prévention secondaire", l'acide acétylsalicylique reste le premier choix dans la prévention secondaire de l'AVC chez les patients sans fibrillation auriculaire ou valvulopathie.

### Sources spécifiques

1 Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378:2191-201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686

2 Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019; 380:1906-17. doi: 10.1056/NEJMoa1813959

Folia 'Soins aux Personnes Âgées'

## **Médicaments chez les personnes âgées: le Formulaire de Soins aux Personnes Âgées et une nouvelle rubrique dans les Folia: "Folia 'Soins aux Personnes Âgées'"**

Un formulaire thérapeutique propose une sélection de médicaments pour un groupe spécifique de patients. C'est ce que propose le "Formulaire de Soins aux Personnes âgées", qui tente de faire un choix motivé pour les personnes très âgées, ici arbitrairement définies comme âgées de plus de 80 ans ("80+"), en prenant en compte la polypathologie et la polymédication fréquentes dans ce groupe. Ce formulaire est basé sur le "Formulaire MRS", lancé en 1986 à l'initiative de Farmaka asbl et a été transféré au CBIP en 2018, en concertation mutuelle.

La sélection de médicaments pour ce groupe cible de patients (personnes très âgées) prend en compte l'efficacité (en s'appuyant autant que possible sur des études incluant suffisamment de personnes âgées), l'innocuité, la facilité d'utilisation et le coût. L'innocuité des médicaments est un critère extrêmement important, en particulier pour les personnes âgées vulnérables (*frail elderly*). Souvent, un léger bénéfice potentiel sur les symptômes ou sur le risque à long terme ne l'emporte plus sur les inconvénients, et l'arrêt du traitement médicamenteux doit être envisagé.

Le *Formulaire de soins aux Personnes Âgées* est accessible via le site Web du CBIP. On y trouve différentes sélections pour les pathologies les plus courantes ainsi que les fiches médicamenteuses des produits sélectionnés. Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, les produits sélectionnés peuvent être reconnus par le symbole. À partir de janvier 2020, des contributions régulières seront publiées dans les Folia par la rédaction du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées: celle-ci est composée de médecins coordinateurs et conseillers (MCC), médecins et pharmaciens s'intéressant particulièrement aux médicaments chez les personnes âgées. Dans la rubrique "Folia 'Soins aux Personnes Âgées'", des sujets spécifiques concernant la prise en charge des patients "80+" seront abordés ainsi que des études importantes menées dans des populations gériatriques.

De cette manière, le CBIP espère attirer davantage l'attention sur les besoins spécifiques de cette population âgée pour laquelle, plus encore que chez les autres patients, chaque bénéfice potentiel d'un médicament doit être mis en balance avec les risques.

Nous saisissons cette occasion pour remercier les rédacteurs actuels du "Formulaire de Soins aux Personnes Âgées": Pierre Derenne, Michel Hanset, Alexandra Nunes de Sousa, Alberto Parada, Willy Staessen, Marie-Anne Van Bogaert, Joachim Vandenhoven, Gerben Vandermeiren, Catherine Veys, Hans Warie.

## Diminution du risque d'exacerbations de BPCO ou d'asthme par l'éducation à une bonne technique d'inhalation

Des études montrent que les inhalateurs pour la BPCO ou l'asthme sont souvent utilisés de façon incorrecte, ce qui peut conduire à un plus mauvais contrôle des symptômes. Les auteurs d'une synthèse méthodique avec méta-analyse démontrent l'importance de l'éducation à une technique d'inhalation correcte chez les personnes âgées atteintes de BPCO ou d'asthme. L'éducation au moyen d'une démonstration avec un dispositif placebo, combinée à l'explication de la maladie et à des conseils sur la façon de traiter les exacerbations réduit le nombre d'exacerbations liées à la BPCO ou à l'asthme de près de 30%.

Les auteurs d'une synthèse méthodique avec méta-analyse<sup>1</sup> ont évalué, chez les personnes âgées atteintes de BPCO ou d'asthme, l'effet d'une éducation à l'utilisation correcte de leur inhalateur. Des études antérieures montrent qu'une mauvaise utilisation de l'inhalateur est associée à une plus mauvaise maîtrise des symptômes<sup>2-3</sup>. Jusqu'à 90% des patients (tous âges confondus) utiliseraient leur dispositif de façon incorrecte<sup>5</sup>. Le déclin cognitif, l'arthrose et la vulnérabilité sont des causes possibles d'utilisation incorrecte du dispositif chez les personnes âgées<sup>4</sup>. Dans un article des Folia sur la BPCO [Folia juin 2018], nous avons déjà mentionné l'importance d'une utilisation correcte de l'inhalateur. Il est conseillé de donner la préférence à un support visuel combiné à une démonstration pratique, et de répéter l'intervention périodiquement. Sur le site de la Société Belge de Pneumologie, vous trouverez des films d'instructions sur l'utilisation correcte des différents inhalateurs<sup>6</sup>. Jusqu'à présent, cependant, il n'y avait pas suffisamment de preuves d'un effet positif des programmes d'éducation chez les personnes âgées.

Les auteurs de la synthèse méthodique ont inclus 8 études (4 RCT et 4 quasi-RCT (randomisation non aléatoire)) avec un total de 1.812 patients de plus de 65 ans atteints d'asthme ou de BPCO. Les interventions étaient effectuées dans un centre de deuxième ligne (5 études), une pharmacie (2 études) et dans un centre de première ligne (1 étude). Des professionnels de la santé ayant suffisamment de formation et de temps ont assuré la formation. Dans la moitié des études, l'éducation était dispensée par un pharmacien, dans l'autre moitié par un médecin ou une infirmière. L'intervention la plus fréquente a été l'éducation au moyen d'une démonstration avec un dispositif placebo. D'autres interventions consistaient en une démonstration par vidéo (2 études) et des informations écrites (2 études). L'efficacité des interventions a été évaluée par leur effet sur le nombre d'exacerbations de BPCO ou d'asthme et sur la qualité de vie et le contrôle des symptômes. La qualité de vie et le contrôle des symptômes ont été évalués au moyen de questionnaires (entre autres *St. George's Respiratory Questionnaire*).

Toutes les RCT montrent une diminution significative du nombre d'exacerbations dans le groupe intervention par rapport aux soins habituels. L'analyse globale des résultats (*pooling*) se traduit par une réduction de près de 30% du nombre d'exacerbations dans le groupe intervention (RR 0,71 ; IC à 95% 0,59 à 0,86). En termes d'amélioration de la qualité de vie, les résultats sont moins clairs. Seulement la moitié des études a pu montrer une amélioration sur ce critère d'évaluation.

### Conclusion

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse démontre l'importance d'éduquer les personnes âgées atteintes de BPCO ou d'asthme à la bonne technique d'inhalation. L'éducation par une démonstration d'un dispositif placebo, combinée à l'explication de la maladie et à des conseils sur la façon de traiter les exacerbations, réduit le nombre d'exacerbations liées à la BPCO ou à l'asthme de près de 30%.

### Sources spécifiques

- 1 Maricoto T, Monteiro L, et al. Inhaler technique education and exacerbation risk in older adults with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *JAGS* 2019;67:57-66.
- 2 Melani AS, Bonavia M, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-938.
- 3 Westerik JA, Carter V, et al. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler and association

- with asthma-related events in a primary care setting. *J Asthma* 2016;53:321-9. doi: 10.3109/02770903.2015.1099160. Epub 2016 Jan 26
- 4 Gray SL, William DM, et al. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996;156:984-8.
- 5 Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008;102:593-604.
- 6 <https://www.bvpv-sbip.be/documents-de-travail/inhalation-videos/?lang=fr>

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

## Lamotrigine: prévenir les réactions cutanées graves

La lamotrigine est utilisée dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires [voir chapitre 10.7.1.2. du Répertoire]. Il est bien connu que la lamotrigine peut entraîner des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson [incidence de réactions cutanées graves estimée à 1/1.000 à 1/500 chez les adultes, et à 1/300 à 1/100 chez les enfants (source RCP)]. La plupart des cas de syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson sont apparus dans les 8 semaines après le démarrage de la lamotrigine. Un article paru récemment dans *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> rappelle les mesures permettant de mieux prévenir ce risque grave.

- Le risque de réactions cutanées graves doit être pris en compte, spécialement en présence de **facteurs de risque**: p.ex. dose initiale trop élevée ou augmentation trop rapide de la dose, prise concomitante d'acide valproïque, jeune âge, antécédents de réactions cutanées, même non graves, sous lamotrigine.
- Il faut commencer le traitement par une **faible dose et augmenter progressivement la posologie**, ceci aussi bien lors de la première instauration du traitement qu'en cas d'interruption (même de quelques jours).
- Les patients doivent être avertis du risque de réactions cutanées graves et de l'importance de contacter leur médecin en cas de **signes** pouvant évoquer ce type de réaction: lésions cutanées ou muqueuses, brûlures oculaires, fièvre inexpliquée.
- Dès qu'un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson est suspecté, la lamotrigine doit être **arrêtée** au plus vite, ce qui permet d'améliorer le pronostic vital. Le patient doit être immédiatement adressé à un service spécialisé. Après un tel épisode, une réintroduction de la lamotrigine est contre-indiquée.

**Note de la rédaction** En plus du syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, la lamotrigine peut aussi être responsable d'un syndrome de DRESS (syndrome de *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), également associé à des réactions cutanées. Ici aussi la reconnaissance rapide de la réaction d'hypersensibilité et l'arrêt immédiat du médicament sont importants. [voir aussi Folia mars 2012 et Répertoire Intro.6.2.6.]

### Sources spécifiques

<sup>1</sup> Lamotrigine: prévenir les effets indésirables graves. *La Revue Prescrire* 2019; 39:666-8



## Informations récentes décembre 2019

### Nouveautés en première ligne

- lavandula angustifolia

### Nouveautés en médecine spécialisée

- argipressine
- budésonide
- eskétamine
- isavuconazole
- létermovir
- patisiran

### Suppressions

- fentanyl par voie orale
- Hedera helix
- méclozine
- Mencevax ACWY®
- molsidomine en intraveineux
- phénytoïne en intraveineux

### Autres modifications

- Voltaren patch®
- programmes médicaux d'urgence et programmes d'usage compassionnel

▼: 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

#### lavandula angustifolia (Laseaxan®)

**Positionnement:** la **lavandula angustifolia (Laseaxan®)**, chapitre 10.1.4) est un médicament à base de plantes pour le traitement des épisodes anxieux chez l'adulte. Son efficacité semble à peine supérieure au placebo. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour lui accorder une place dans les troubles anxieux.

#### Efficacité

- La lavande s'est avérée très légèrement supérieure au placebo dans des études utilisant l'échelle de Hamilton pour évaluer l'anxiété, avec une différence de 3 à 7 points seulement sur une échelle de 56 points.
- Deux études ont été réalisées versus comparateur actif et ne semblent pas montrer de différence d'efficacité: l'une, comportant très peu de patients, versus lorazépam 0,5 mg, et l'autre versus paroxétine 20 mg. Dans ces études, les dosages des comparateurs actifs sont faibles, ce qui peut avoir entraîné une surestimation de l'effet de la lavande.<sup>1,2</sup>

**Innocuité** les seuls effets indésirables rapportés sont des troubles gastro-intestinaux (éruptions).

**Posologie** 1 prise p.j.

**Coût** 20€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2019

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### argipressine (Reverpleg®)

**Positionnement:** l'**argipressine (Reverpleg®)**, chapitre 1.9.1) a pour indication l'hypotension aiguë secondaire à un choc septique et réfractaire aux catécholamines.

#### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: arythmie, angor, ischémie myocardique, vasoconstriction périphérique, nécrose, crampes et ischémie abdominale.
- L'effet antidiurétique de l'argipressine peut provoquer une intoxication à l'eau. Elle est à utiliser avec précautions dans toute situation où une surcharge d'eau peut représenter un danger, entre-autres en cas d'insuffisance cardiaque, d'épilepsie et d'asthme.
- La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante de médicaments agissant sur la diurèse ou la tension artérielle.<sup>3</sup>

**Posologie** voir RCP

**Coût** 88€ par ampoule, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2019

#### budésonide (Jorveza®▼)

**Positionnement:** Jorveza® (▼, médicament orphelin, chapitre 3.7.1) est une nouvelle spécialité de budésonide à usage oral (compr. orodispersibles à 1 mg) proposée pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles de l'adulte. Les contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions sont ceux des corticostéroïdes (voir Répertoire chapitre 5.4). La candidose œsophagienne en particulier est très fréquente.<sup>4</sup>

**Posologie** 1 comprimé matin et soir (pendant 6 semaines)

**Coût** 392€ pour un traitement complet (6 semaines), non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2019

#### eskétamine (Vesierra®)

**Positionnement:** l'**eskétamine (Vesierra®)**, chapitre 18.1.1) est un nouvel anesthésique proposé en anesthésie générale, ainsi qu'en complément d'une anesthésie locale ou régionale. Il s'agit d'un isomère de la kétamine, dont le profil d'innocuité est similaire.

**Posologie** voir RCP

**Coût** entre 5 et 20€ par ampoule, suivant le dosage utilisé, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2019

#### isavuconazole (Cresemba®▼)

**Positionnement:** l'**isavuconazole (Cresemba®▼)**, médicament orphelin, chapitre 11.2.3.) est un antimycosique proposé pour le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les patients pour lesquels l'amphotéricine B n'est pas appropriée. Dans l'aspergillose, il ne semble pas plus efficace que le voriconazole, qui reste le premier choix. Les contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions sont ceux des dérivés azoliques (voir Répertoire chapitre 11.2.3).

#### Efficacité

- Dans l'aspergillose invasive, l'isavuconazole n'est pas plus efficace que le voriconazole.
- Dans la mucormycose, les données d'évaluation actuellement disponibles sont insuffisantes pour conclure à une efficacité.

### Innocuité

- Pour les contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables et interactions des dérivés azoliques, voir aussi chapitre 11.2.3.
- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) dans les essais cliniques sont: élévation des enzymes hépatiques, troubles gastro-intestinaux, dyspnée, réactions au site d'injection, céphalées, hypokaliémies, éruptions cutanées.
- L'administration chez des patients ayant des antécédents familiaux de QT court est contre-indiquée.
- L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur du CYP3A4 et de la Pg-p et un inducteur du CYP2B6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).<sup>6,7</sup>

**Posologie** voir RCP

**Coût** 38€ par comprimé, 322€ par ampoule IV, remboursé en a!

### létermovir (Prevymis®▼)

**Positionnement:** le létermovir (Prevymis®▼, chapitre 11.4.6 .) est un antiviral ayant pour indication la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) chez les patients receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Son profil de sécurité est différent de celui des autres traitements du CMV. Il peut donc constituer une alternative en cas de contre-indication ou intolérance.

### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: les troubles gastro-intestinaux, fièvre et éruptions cutanées. Dans l'étude clinique, les effets indésirables cardiaques, principalement des troubles du rythme, ont été plus fréquents avec le létermovir.
- L'administration de létermovir en cas d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale modérée à sévère n'est pas recommandée.
- Les interactions potentielles du létermovir sont nombreuses, et les mécanismes complexes. Le létermovir est entre-autres inducteur de la P-gp, du CYP2C9 et du 2C19, et inhibiteur de plusieurs CYP, dont le CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).<sup>8-11</sup>

**Posologie** 480 mg p.j. en une prise

**Coût** 8900€ par mois, remboursé en b!

### patisiran (Onpattro®▼)

**Positionnement:** le patisiran (Onpattro®▼, médicament orphelin, chapitre 20.3) a pour indication le traitement chez l'adulte de la polyneuropathie au stade 1 ou 2 dans l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions liées à la perfusion et les oedèmes périphériques. Du matériel RMA (*Risk Minimization Activities*) est à disposition des professionnels de la santé pour diminuer le risque de réactions liées à la perfusion.<sup>12</sup>

**Posologie** 300 µg/kg, une fois toutes les 3 semaines

**Coût** 9000€ par ampoule, remboursé en a!

## Suppressions

### fentanyl par voie orale (Breakyl®)

Le **fentanyl sous forme de film buccal (Breakyl®**, chapitre 8.3.1) est retiré du marché. Il n'existe plus de fentanyl à administration orale. En cas d'accès douloureux paroxystiques, une médication d'appoint ("rescue") à base de morphine sous forme de sirop, en injection sous-cutanée ou sous forme de préparation à libération normale peut être administrée (voir aussi Répertoire 8.3).

### Hedera helix (Pulmocap Hedera®)

La spécialité à base d'**Hedera helix (Pulmocap Hedera®**, chapitre 4.2.2.4) est retirée du marché. Elle était proposée comme mucolytique et expectorant. L'utilité de ce type de médicament en cas de toux avec expectorations n'est pas prouvée.

### méclozine (Agyrax®)

La **méclozine (Agyrax®**, chapitre 12.4.1.2) est retirée du marché. Il s'agissait d'un antihistaminique H<sub>1</sub> ayant des propriétés sédatives, utilisé aussi pour le mal des transports et les nausées pendant la grossesse. Des alternatives sont disponibles.

### Mencevax ACWY®

Le **vaccin non conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y (Mencevax®**, chapitre 12.1.2.5) est retiré du marché. Par rapport aux vaccins conjugués ayant la même indication, il induisait une moins bonne réponse immunitaire chez les personnes immunodéprimées et les jeunes enfants, et une durée de protection plus limitée.

### molsidomine en intraveineux (Corvaton®)

La **molsidomine intraveineuse (Corvaton®**, chapitre 1.2.2) est retirée du marché. Ce dérivé nitré était utilisé notamment dans l'insuffisance cardiaque lors de l'infarctus aigu du myocarde. Le dinitrate d'isosorbide intraveineux est une alternative possible.

### phénytoïne en intraveineux (Diphantoïne®)

La **phénytoïne par voie intraveineuse (Diphantoïne®**, chapitre 10.7.2.5) est retirée du marché. Elle était utilisée en cas d'état de mal épileptique et dans certaines arythmies. Dans l'état de mal épileptique, le premier choix est plutôt une benzodiazépine par voie intraveineuse.

## Autres modifications

### Voltaren patch®

En octobre 2018, les emplâtres Voltapatch Tissugel® à base de **diclofénac** ont été remplacés par le **Voltaren patch®**. Suite à la notification d'effets indésirables, l'Agence fédérale des médicaments et produits de santé (AFMPS) a publié un communiqué.

## Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir le Bon à savoir du 7/11/2019.
- Le tériflunomide (**Aubagio®** ▼, chapitre 12.3.2.4.7) l'ipilimumab (**Yervoy®** ▼, chapitre 13.6) l'atézolizumab (**Tecentriq®** ▼, chapitre 13.6) et le tocilizumab (**RoActemra®** ▼, chapitre 12.3.2.2) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre

du programme médical d'urgence (*medical need*).

- L'**entrectinib** et l'**eskétamine en spray nasal**, non encore commercialisés, ont été approuvés dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS Aubagio®, Yervoy®, Tecentriq®, RoActemra®, entrectinib et eskétamine.

## Sources spécifiques

- 1 Laseaxan®, Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- 2 Malcolm BJ, Tallian K. Essential oil of lavender in anxiety disorders: Ready for prime time? *Ment Health Clin* [Internet]. 2017;7(4):147-55. DOI: 10.9740/mhc.2017.07.147.
- 3 Reverpleg®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 4 Jorveza®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 5 Vesierra®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 6 Cresemba®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 7 Isavuconazole (Cresemba®), *La Revue Prescrire*, septembre 2017 ; 37(407) : 653-5
- 8 Prevymis®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 EMA EPAR-Assessment Report Prevymis® : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 10 Letermovir, *Aust Prescr* 2019;42:107
- 11 Létermovir (Prevymis®) et prévention d'une réactivation du cytomégalo virus, *La Revue Prescrire* 2018 ;38 (422) : 895-98
- 12 Patisiran®, Résumé des Caractéristiques du Produit

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 29 novembre 2019
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 29 novembre 2019
- Commentaren Medicatiebewaking Healthbase, <https://www.commentarenmedicatiebewaking.nl/>, consulté la dernière fois le

### 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](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.