

## ARTICLES

### Pas d'arguments en faveur d'un traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée

Dans une étude randomisée menée à grande échelle auprès de personnes âgées de  $\geq 65$  ans présentant une hypothyroïdie subclinique, la lévothyroxine ne s'avère pas supérieure au placebo sur les critères d'évaluation primaires (symptômes, fatigue) ni sur les critères d'évaluation secondaires (entre autres qualité de vie, événements cardio-vasculaires).

### Stimulation de la lactation par des médicaments : la dompéridone est à réserver aux mères d'enfants prématurés ; le métoclopramide est à déconseiller dans tous les cas

Cet article traite de la place de la dompéridone et du métoclopramide dans la stimulation de la lactation, utilisés tous les deux « off label ». Seulement chez les mères d'enfants prématurés, la dompéridone peut être envisagée dans certains cas, mais de nombreuses incertitudes subsistent et il convient d'être attentif au risque d'allongement de l'intervalle QT lié à la dompéridone.

## BON A SAVOIR

### Antiviraux à action directe dans l'hépatite C chronique : controverse récente à propos de leur impact clinique

Ces médicaments n'étant pas suffisamment documentés par des données cliniques de bonne qualité issues d'études randomisées, il n'est pas possible d'en évaluer les effets sur les critères d'évaluation forts (mortalité et morbidité) à long terme, ni d'en évaluer le rapport bénéfice/risque. Leur effet positif sur la réponse virologique soutenue à court terme n'est pas suffisant pour pouvoir prédire leurs effets sur les critères d'évaluation forts. Davantage d'études sont nécessaires.

### Depuis juillet 2017, l'Institut de Médecine Tropicale est le centre d'expertise pour la rage en Belgique

### L'INAMI souhaite encourager les projets locaux CMP par deux mesures prises récemment

L'INAMI promouvoit les projets CMP grâce à une simplification de leur procédure de lancement et une adaptation de leur financement.

## INFORMATIONS RECENTES: octobre 2017



### Nouveautés en médecine spécialisée

- tofacitinib



### Nouveautés en oncologie

- ixazomib



### Suppressions

- acide lactique
- prednisone

### Autres modifications

- halopéridol

## PHARMACOVIGILANCE

### Erreurs de posologie avec le méthotrexate: prise journalière au lieu d'hebdomadaire

#### Ce mois-ci dans les Folia

Des analyses de sang sont régulièrement effectuées chez les personnes âgées et à l'occasion de celles-ci, la fonction thyroïdienne est souvent évaluée. La question se pose dès lors de savoir ce qu'il convient de faire en cas de valeurs anormales chez des patients qui ne présentent aucun symptôme spécifique. Le présent numéro évalue s'il est nécessaire de traiter une hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées.

L'allaitement présente de nombreux avantages pour le nourrisson, mais se heurte néanmoins à certains obstacles. Des conseils pratiques sont certainement très utiles pour augmenter les chances de réussite. En outre, chez les mères de bébés prématurés, un traitement médicamenteux peut parfois être utile. Il est important dans ce cas-là de bien mettre en balance les risques éventuels pour la mère et l'enfant, et le bénéfice d'une telle prise en charge. Le présent numéro se penche sur ce sujet.

Lorsque des études sur un nouveau médicament révèlent des résultats positifs, il va de soi que cela engendre beaucoup d'enthousiasme tant chez les concepteurs que chez les investigateurs. Il en a été ainsi pour les antiviraux à action directe contre l'hépatite C chronique. Il apparaît cependant que les études disponibles montrent surtout une absence du virus dans le sang et qu'elles ne permettent pas d'évaluer la valeur clinique, à savoir l'impact à long terme sur la mortalité et la morbidité.

## Pas d'arguments en faveur d'un traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée

On parle d'hypothyroïdie subclinique lorsque la TSH est augmentée (> 4,5 mU/l) en présence de valeurs normales de T3 et T4 libres, et peu ou pas de symptômes cliniques. Chez la personne âgée, la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique est d'environ 10 à 20%. Des études observationnelles suggèrent une influence possible de l'hypothyroïdie subclinique entre autres sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires ; d'autres études ont toutefois montré que bon nombre de patients avec un taux de TSH élevé évoluent spontanément vers une normalisation de la TSH. La question se pose donc de savoir s'il convient de dépister et traiter une hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée.

Une large étude randomisée contrôlée en double aveugle par placebo a évalué l'effet d'un traitement par la lévothyroxine pendant un an chez plus de 700 patients âgés de  $\geq 65$  ans présentant une hypothyroïdie subclinique persistante (TSH entre 4,60 et 19,99 mU/l). La dose de lévothyroxine était adaptée de façon à maintenir la TSH dans des valeurs normales (définies dans cette étude entre 0,40 et 4,60 mU/l). Les résultats n'ont pas montré de bénéfices de la lévothyroxine sur les critères d'évaluation primaires c.-à-d. les symptômes d'hypothyroïdie (évalués par le *Hypothyroid Symptoms score*) et la fatigue (évaluée par le *Tiredness score*), ni sur les critères d'évaluation secondaires tels que la qualité de vie, la force musculaire, la fonction cognitive, la tension artérielle, le poids, les

activités journalières, les événements cardio-vasculaires fatals et non fatals. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les effets indésirables. Il faut souligner que dans cette étude peu de patients présentaient au départ un taux de TSH > 10 mU/l. En outre, trois patients sur cinq sélectionnés au départ pour participer à l'étude en raison d'un taux élevé de TSH, ont finalement été exclus de l'étude en raison d'une normalisation spontanée de la TSH. La durée relativement courte (1 an) de cette étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives quant à un éventuel effet de la lévothyroxine sur l'incidence des événements cardio-vasculaires et la mortalité.

### Conclusion et commentaire du CBIP

Les résultats de cette étude n'apportent pas d'arguments en faveur d'un bénéfice du dépistage et d'un traitement de courte durée (1 an) de l'hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée. Les conséquences d'un traitement de l'hypothyroïdie subclinique à plus long terme ou chez des patients avec un taux relativement élevé de TSH (> 10 mU/l) ne sont cependant pas claires.

### Sources spécifiques

DJ Scott, N. Rodondi, PM Kearney et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017, April 3 (doi: [10.1056/NEJMoa1603825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825))

# Stimulation de la lactation par des médicaments : la dompéridone est à réserver aux mères d'enfants prématurés ; le métoclopramide est à déconseiller dans tous les cas

## Résumé

Pour favoriser la lactation, la priorité doit être donnée à des mesures de soutien non médicamenteuses (positionnement correct au sein, renforcement de la confiance en soi de la mère, allaitement fréquent de l'enfant...), qui suffisent généralement.

La dompéridone et, dans une moindre mesure, le métoclopramide sont parfois utilisés pour favoriser la lactation, mais cet usage ne figure pas parmi les indications mentionnées dans le RCP (usage « hors notice »). L'évaluation des données disponibles permettent de tirer les conclusions suivantes.

- **La dompéridone** est à déconseiller chez les mères d'enfants nés à terme. C'est seulement chez les mères d'enfants prématurés chez qui la production de lait est réellement insuffisante malgré un soutien optimal, qu'un traitement de courte durée par la dompéridone (maximum 3 x 10 mg par jour) peut être envisagé pour augmenter la production de lait. Il faut toutefois tenir compte des nombreuses incertitudes (p.ex. concernant la plus-value par rapport à un soutien optimal, et concernant la posologie et la durée de traitement). Il convient aussi d'être attentif au risque accru d'allongement de l'intervalle QT chez la mère en présence de facteurs de risque supplémentaires.
- **Le métoclopramide** est à déconseiller dans tous les cas : le rapport bénéfice/risque est négatif.

Les antagonistes dopaminergiques, tels que les antipsychotiques, le métoclopramide et la dompéridone, stimulent la libération hypophysaire de prolactine et stimulent ainsi la production de lait. La dompéridone et, dans une moindre mesure, le métoclopramide, sont parfois utilisés pour favoriser la lactation chez les femmes dont la production de lait s'avère insuffisante. Cet usage ne figure toutefois pas parmi les indications mentionnées dans le RCP, ni pour le métoclopramide ni pour la dompéridone (usage « hors notice »).

## Mesures non médicamenteuses

Pour stimuler l'allaitement, il est prioritaire d'encourager des mesures non médicamenteuses, qui s'avèrent suffisantes chez la plupart des femmes. Il s'agit surtout de soutenir la mère en l'aidant à reconnaître les premiers signes de faim chez l'enfant et à éviter le stress, à allaiter fréquemment l'enfant et à utiliser une bonne technique d'allaitement avec un bon positionnement au sein.

- Pour les conseils pratiques destinés à la mère, nous renvoyons à [www.one.be](http://www.one.be) (Sélectionner « Parents > La santé de votre enfant > L'allaitement maternel ») ou [www.kindengezin.be](http://www.kindengezin.be) (Sélectionner « Voeding en beweging > Borstvoeding > Problemen > Te weinig melk » et « Voeding en beweging > Borstvoeding > Afkolven »).

- Les maternités constituent des lieux de référence importants pour un bon début et un soutien adéquat de l'allaitement. L'OMS et l'UNICEF ont lancé en 1991 « l'Initiative Hôpital Ami des Bébé » (Baby Friendly Hospital Initiative). En Belgique, un plan d'action a été développé depuis 2005 pour encourager les maternités à mieux informer les futurs parents, notamment en ce qui concerne l'allaitement. Plus d'informations sur <https://www.health.belgium.be/fr/alimentation/politique-alimentaire/alimentation-et-sante/allaitement-maternel/initiative-hopital-ami>

## Dompéridone

- Plusieurs études ont été publiées concernant l'utilisation de la dompéridone dans le cadre de la stimulation de la lactation. Concernant les mères d'enfants nés à terme, la qualité des études disponibles est trop faible pour pouvoir se prononcer. Chez les mères d'enfants prématurés hospitalisés, chez qui la quantité de lait tiré s'avérait insuffisante malgré un soutien optimal, des données limitées provenant d'une *Cochrane Review*<sup>1</sup> suggèrent que la dompéridone favorise la production de lait à court terme. La quantité de lait tiré augmentait en moyenne de 100 ml par jour, avec des variations interindividuelles importantes. La posologie optimale n'est pas connue (dans les études incluses dans la *Cochrane Review*, la posologie était de 10 mg trois fois par jour). On ignore également les avantages à long terme. La composition du lait maternel n'était pas affectée.

Dans une *Cochrane Review*<sup>1</sup>, deux études ont été sélectionnées pour la dompéridone (59 mères au total; durée de l'étude de 7 jours et de 14 jours). La posologie était de 10 mg trois fois par jour. La dompéridone était instaurée 2 à 3 semaines en post-partum : au cours du traitement, la dompéridone augmentait la quantité de lait tiré de 100 ml par jour en moyenne [p = 0,05; IC à 95% -1,94 à 200,92]. Cette augmentation est juste en dessous de la limite statistiquement significative et les variations interindividuelles sont importantes.

- La dompéridone traverse moins facilement la barrière hémato-encéphalique que le métoclopramide et présente de ce fait un moindre risque d'effets indésirables centraux. La dompéridone a été associée à un allongement de l'intervalle QT chez des jeunes enfants, à doses élevées (> 30 mg p.j.) et chez des patients âgés de plus de 60 ans ; les données concernant un risque éventuel de torsades de pointes sont limitées, mais en présence de facteurs de risque supplémentaires, la prudence est de mise [voir aussi [Intro.6.2.2. dans le Répertoire](#)]. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QT, l'usage de la dompéridone a été restreint en 2014 : notamment « nausées et vomissements » comme seule indication, durée maximale de traitement de 7 jours, et posologie maximale de 10 mg trois fois par jour chez l'adulte [voir [Folia avril 2014](#)].

- La dompéridone n'est excrétée qu'en très petites quantités dans le lait maternel. Les quelques données recueillies ne montrent pas d'effets indésirables chez le nourrisson ; on ne dispose pas de données à long terme.

## Métoclopramide

- Quelques études ont été publiées concernant le métoclopramide dans le cadre de la stimulation de la lactation, mais en raison de leur faible qualité, elles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité du métoclopramide.

Dans la *Cochrane Review*<sup>1</sup> précitée, aucune étude concernant le métoclopramide ne répondait aux critères d'inclusion dans l'analyse.

- Le métoclopramide traverse plus facilement la barrière hémato-encéphalique que la dompéridone, et provoque davantage d'effets indésirables centraux (entre autres sédation, troubles extrapyramidaux) ; on rapporte également des cas de dépression dans le post-partum.

- Le métoclopramide passant plus facilement dans le lait maternel, le risque d'effets indésirables chez le nourrisson est dès lors plus élevé ; aucun effet indésirable grave n'a toutefois été rapporté jusqu'à présent avec le métoclopramide chez le nourrisson.

- En 2013, l'usage du métoclopramide dans les pathologies chroniques telles que la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien a été revu au niveau européen. Vu le manque de preuves d'efficacité convaincantes dans ces pathologies et vu les risques (en particulier les effets indésirables neurologiques graves), l'usage du métoclopramide a été restreint : notamment « nausées et vomissements » comme seule indication, durée de traitement maximale de 5 jours, contre-indication chez les enfants de moins d'un an [voir [Folia d'octobre 2013](#)].

## Conclusion du CBIP

- La dompéridone est à déconseiller chez les mères d'enfants nés à terme. Ce n'est que chez les mères d'enfants

prématurés chez qui la production de lait est réellement insuffisante malgré un soutien optimal, qu'un traitement de courte durée avec de la dompéridone (maximum 3 x 10 mg par jour) peut être envisagé. Le rapport bénéfice/risque légèrement positif de cet usage hors notice de la dompéridone dans ce groupe-cible spécifique s'explique également par le fait que le lait maternel, contrairement au lait artificiel, protègerait contre l'apparition d'une entérocolite nécrosante, une complication qui s'observe essentiellement chez les nouveau-nés prématurés. Il convient toutefois de tenir compte de nombreuses incertitudes, notamment concernant la plus-value par rapport à des mesures non médicamenteuses optimales, et concernant la posologie et la durée de traitement. Il est également important de prendre en compte le risque accru d'allongement de l'intervalle QT chez la mère en présence de facteurs de risque supplémentaires.

- Le rapport bénéfice/risque du métoclopramide dans la stimulation de la lactation est négatif ; cet usage hors notice est à déconseiller dans tous les cas.

## Sources générales

- Bijwerkingencentrum Lareb. Geneesmiddelen bij borstvoeding. Via [www.lareb.nl/teratologie/naslagwerk-gzb/gzb---borstvoeding](http://www.lareb.nl/teratologie/naslagwerk-gzb/gzb---borstvoeding) (termes de recherche : "domperidon" et "metoclopramide").

- Briggs GG en Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (10e édition, version électronique) (seul le métoclopramide est abordé).

- Drugs and lactation database (LACTMED), via <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> (termes de recherche "domperidone" et "metoclopramide")

## Sources spécifiques

<sup>1</sup> Donovan TJ en Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalised infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD005544. DOI:[10.1002/14651858.CD005544.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005544.pub2).

# Antiviraux à action directe dans l'hépatite C chronique : controverse récente à propos de leur impact clinique

## Résumé

Les auteurs d'une *Cochrane Review* récente concluent qu'il y a un manque de données provenant d'études randomisées pour évaluer l'impact clinique (c.-à-d. l'effet sur la morbidité et la mortalité à long terme) des antiviraux à action directe dans l'hépatite C chronique. Il existe bien des preuves d'une réponse virologique soutenue (RVS, c.-à-d. absence du virus dans le sang 24 semaines après le traitement antiviral), mais la pertinence clinique de ces données comme critère d'évaluation intermédiaire est mise en doute par les auteurs de la *Cochrane Review*. Cette conclusion a fait l'objet d'une controverse dans laquelle les critiques soutiennent que la RVS peut être considérée comme un indicateur d'une réduction de la morbidité et mortalité liées à l'hépatite C. Des études permettant d'évaluer correctement l'impact de cette médication sur la morbidité et la mortalité s'avèrent en tout cas nécessaires.

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 28/07/17]

On dispose depuis quelques années de nouvelles molécules antivirales pour le traitement de l'hépatite C chronique, appelées « antiviraux à action directe ». Il s'agit des médicaments suivants : daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprévir, lédipasvir, ombitasvir, paritaprévir, siméprévir, sofosbuvir et velpatasvir. Ils sont utilisés en association entre eux ou en association avec d'autres antiviraux tels que certains interférons et la ribavirine [voir [Folia septembre 2014](#) et [mars 2017](#), et [chapitre 11.4.5. dans le répertoire](#)]. Ces médicaments sont très onéreux [voir aussi le [Folia de février 2017](#)] et ne sont remboursés que sous certaines conditions.

## Cochrane Review

Une *Cochrane Review*<sup>1</sup> récente a examiné quelles sont les preuves d'un effet des antiviraux à action directe sur la morbidité et la mortalité chez des patients atteints d'hépatite C chronique. Les auteurs de la *Cochrane Review* concluent que les données provenant des études (toutes randomisées) incluses dans la Review sont insuffisantes pour se prononcer à ce sujet. D'après les auteurs, il existe bien des données probantes démontrant que les antiviraux à action directe donnent une meilleure réponse virologique soutenue (RVS) (c.-à-d. « absence du virus dans le sang 24 semaines après le traitement antiviral ») par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention mais les auteurs estiment que la pertinence clinique de cet effet est « douteuse » : ils estiment que la RVS est un « critère d'évaluation intermédiaire non validé » et qu'il n'est pas prouvé que l'absence du virus dans le sang signifie également que le virus est absent dans le corps, ni que cela

entraîne moins de complications ou prolonge la survie ». En outre, les auteurs sont particulièrement critiques en ce qui concerne la qualité des études randomisées disponibles avec ces médicaments : les études ont toutes été réalisées à l'initiative des entreprises responsables, elles sont de courte durée et présentent toutes un risque élevé de biais; la qualité des preuves est classée dans la *Cochrane Review* comme « très faible ».

## Réactions dans la presse médicale

Les conclusions de cette *Cochrane Review* ont fait l'objet d'une controverse, avec des publications entre autres dans *The BMJ* et *The Lancet*.<sup>2-6</sup> Un certain nombre d'experts spécialisés dans l'hépatite C contestent les conclusions de la *Cochrane Review*, et estiment que la RVS est un critère d'évaluation intermédiaire valable. Ces experts partagent toutefois l'avis que des études rigoureuses à long terme sur la morbidité et la mortalité font défaut, et ils soulignent que les études randomisées incluses dans la *Cochrane Review* étaient conçues pour évaluer l'influence sur la RVS, et non pour étudier la morbidité et la mortalité, ce qui requiert un plus long délai et un plus grand nombre de patients. C'est pourquoi on ne peut pas conclure non plus que ces médicaments n'ont pas d'influence sur la mortalité ou la morbidité. Ces experts argumentent que les études observationnelles montrent de manière cohérente une influence favorable sur la morbidité ou la mortalité; ils partagent toutefois l'avis que des études randomisées doivent être réalisées pour évaluer correctement ces critères d'évaluation forts.

## Commentaire du CBIP

La nécessité d'effectuer des études cliniques permettant de mieux évaluer l'impact clinique de ces médicaments relativement nouveaux, ne fait aucun doute. Les décideurs politiques, les médecins et les patients doivent pouvoir disposer d'études rigoureuses pour pouvoir évaluer correctement le rapport coût/efficacité de ces médicaments onéreux ainsi que leur rapport bénéfice/risque.

## Sources spécifiques

- 1 Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD012143. (doi: [10.1002/14651858.CD012143.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub2))
- 2 Hawkes N. Are new hepatitis C drugs all they're cracked up to be? (Feature) *BMJ* 2017;357:j2961 (doi: [10.1136/bmj.j2961](https://doi.org/10.1136/bmj.j2961))
- 3 Wiktor SZ et Scott JD. What is the impact of treatment for hepatitis C virus infection? (Comment) *The Lancet* 2017;390:107-108
- 4 Doyle JS, Thompson AJ, Higgs P, Stoove M, Dietze PM et Hellard ME. Correspondence. New hepatitis C antiviral treatments eliminate the virus. *The Lancet*, online op 6 juli 2017 (doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31817-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31817-2))
- 5 The Hepatitis C Coalition's response to the Cochrane Review on hepatitis C medicines. Via <http://www.bmj.com.gateway.cdlh.be/content/357/bmj.j2961/rapid-responses> (30 June 2017)
- 6 European Association for the Study of the Liver (EASL). Editorial. Response to the Cochrane systematic review on DAA-based treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2017;67:663-4 (doi: [10.1016/j.jhep.2017.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.022))

## Depuis juillet 2017, l'Institut de Médecine Tropicale est le centre d'expertise pour la rage en Belgique

*[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 07/07/17]*

L'Institut de Médecine Tropicale (IMT) est depuis juillet 2017 le centre d'expertise pour la rage en Belgique, et est compétent pour la "prophylaxie post-exposition" (PPE) contre la rage chez les personnes qui ont été potentiellement exposées au virus de la rage, par exemple après une morsure suspecte d'un animal lors d'un voyage. Les experts de l'IMT émettent un avis à propos de la nécessité de l'administration du vaccin contre la rage, associé éventuellement à des immunoglobulines spécifiques contre la rage, ainsi qu'à propos du schéma thérapeutique et du suivi du patient. Pour solliciter l'avis des experts de l'IMT, celui-ci fournit les coordonnées suivantes.

- Cet avis se fera de préférence par téléphone (durant les

heures de travail) au numéro 03.247.64.05 (numéro de téléphone supplémentaire l'après-midi : 03.247.64.65) ou 03.247.66.66, ou via [medsec@itg.be](mailto:medsec@itg.be).

- Après les heures de travail et pendant le week-end, il y a lieu de contacter le service d'urgence de la clinique universitaire d'Anvers (UZA) (où les médecins de l'IMT et de l'UZA assurent le service de garde Maladies infectieuses) au numéro 03.821.30.00.

Une circulaire a été envoyée à tous les médecins généralistes : [cliquez ici](#).

Pour des informations sur le site Web de l'IMT, voir [www.itg.be/F/conseils-de-voyages/rage](http://www.itg.be/F/conseils-de-voyages/rage) (informations générales sur la rage) et [www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP\\_Rabies\\_NL\\_30062017.pdf](http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL_30062017.pdf) (PDF, "Prophylaxie post-exposition contre la rage humaine (juillet 2017)")



## L'INAMI souhaite encourager les projets locaux CMP par deux mesures prises récemment

*[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 05/07/17]*

La concertation médico-pharmaceutique (CMP) a pour but d'encourager la coopération multidisciplinaire entre les médecins et les pharmaciens. Dans un communiqué du 28 juin 2017, l'INAMI a annoncé que la procédure pour le lancement de projets locaux CMP a été simplifiée, avec

également un meilleur financement des projets approuvés. Pour plus d'informations, voir [www.riziv.fgov.be/fr/nouvelles/Pages/concertation-medico-pharmaceutique-ameliorations-projets-locaux.aspx](http://www.riziv.fgov.be/fr/nouvelles/Pages/concertation-medico-pharmaceutique-ameliorations-projets-locaux.aspx) et [www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/concertation-medico-pharmaceutique/Pages/projet-local.aspx](http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/concertation-medico-pharmaceutique/Pages/projet-local.aspx)

# Informations récentes octobre 2017: tofacitinib, ixazomib, acide lactique, prednisone, halopéridol



## Nouveautés en médecine spécialisée

- tofacitinib



## Nouveautés en oncologie

- ixazomib



## Suppressions

- acide lactique
- prednisone

## Autres modifications

- halopéridol

▼: 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 médecine spécialisée

### tofacitinib

Tofacitinib (**Xeljanz**▼; chapitre 12.3.2.23.) est un inhibiteur de protéines kinases de la famille des Janus Kinases (JAK). Alors que les autres inhibiteurs de protéines kinases sont utilisés en oncologie (voir 13.7. Inhibiteurs de protéines kinases), le tofacitinib est utilisé comme immunosuppresseur sélectif dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en association au méthotrexate ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate. Le tofacitinib est utilisé par voie orale, contrairement aux autres agents biologiques utilisés dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2. Arthrite chronique) qui sont administrés par voie parentérale. Les principaux effets indésirables du tofacitinib consistent en céphalées, hypertension artérielle, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, hyperlipidémie et, comme pour tous les immunosuppresseurs, en une sensibilité accrue aux infections et un risque accru d'affections malignes. Le tofacitinib est contre-indiqué en présence d'une infection active et en cas d'insuffisance hépatique. Le tofacitinib est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic dans Intro 6.3.).

En association avec le méthotrexate, le tofacitinib est apparu aussi efficace que l'adalimumab (un inhibiteur du TNF), tandis qu'en monothérapie, le tofacitinib est apparu plus efficace que le méthotrexate pour diminuer la sévérité des symptômes et la progression de l'atteinte articulaire. Bien que l'administration par voie orale du tofacitinib représente un avantage pratique pour le patient, il convient

de tenir compte de ses effets indésirables parfois graves, des incertitudes concernant son innocuité à long terme et de son coût élevé (€ 1018 pour un mois de traitement, non remboursé en date du 05/10/17). La place du tofacitinib est donc limitée et son utilisation est à réserver pour les patients ne répondant pas aux autres agents biologiques tels les inhibiteurs du TNF.<sup>1</sup>



## Nouveautés en oncologie

### ixazomib

Ixazomib (**Ninlaro**▼; chapitre 13.8.), un inhibiteur du protéasome, est un antitumoral proposé dans le traitement du myélome multiple réfractaire. Ce médicament a été autorisé par l'EMA sous "*conditional approval*", c.-à-d. sur base de données limitées et sous réserve d'une évaluation annuelle par l'EMA de nouvelles données concernant son efficacité. Outre les effets indésirables communs à la plupart des antitumoraux, l'ixazomib expose également à une neuropathie périphérique et une hépatotoxicité. L'ixazomib est un substrat de plusieurs isoenzymes CYP, surtout du CYP3A4 (voir Tableau Ic dans Intro 6.3.). Il n'est pas prouvé que l'ixazomib soit supérieur aux autres médicaments utilisés dans le traitement de 3e ligne du myélome multiple. L'ixazomib est un médicament orphelin. Le coût pour un mois de traitement est de € 7632.<sup>2</sup>



## Suppressions

### acide lactique

La spécialité **Lacta-Gynecogel**® à base d'acide lactique (chapitre 6.1.2.) est retirée du marché en Belgique. L'acide lactique était utilisé sans activité prouvée dans la candidose vaginale et avec une place limitée dans la vaginose bactérienne [Voir Fiche de transparence « Prise en charge de la leucorrhée »].

### prednisone

La spécialité **Lodotra**® à base de **prednisone** par voie orale (chapitre 5.4.7.) est retirée du marché en Belgique; la prednisone peut toutefois être prescrite en magistrale.

## Autres modifications

### halopéridol

Le RCP de la spécialité **Haldol**® à base d'halopéridol (chapitre 10.2.2.1.) a été modifié dans le cadre d'une harmonisation européenne. La solution injectable est désormais destinée uniquement à la voie intramusculaire (auparavant aussi par voie intraveineuse), et la dose usuelle a été diminuée à 1 à 10 mg par jour en 1 à 2 prises. Chez les personnes âgées, la dose maximale est de 5 mg par jour. L'indication de l'halopéridol dans le hoquet a été supprimée faute de preuves suffisantes d'efficacité.<sup>3</sup>





## Sources spécifiques

**1** European public assessment report Xeljanz®; Tofacitinib for rheumatoid arthritis. The Medical Letter 2013; 55 (issue 1407); Drugs for rheumatoid arthritis. The Medical Letter 2014; 56: 127-132;

Two new drugs for rheumatoid arthritis. DTB 2017; 55: 102-105

**2** European public assessment report Ninlaro®; Three new drugs for multiple myeloma. The Medical Letter 2016; 58 (1495):e70-71

**3** DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) sur le site Web de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) Via [www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/dhpc\\_haldol\\_fr\\_-\\_website.pdf](http://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/content/dhpc_haldol_fr_-_website.pdf)

## Erreurs de posologie avec le méthotrexate: prise journalière au lieu d'hebdomadaire

Le Centre Belge de Pharmacovigilance souhaite rappeler le risque d'effets indésirables graves dus à une erreur de posologie du méthotrexate par voie orale (Ledertrexate®), à savoir en cas de prise journalière au lieu d'une prise hebdomadaire. Pour les indications les plus fréquentes « polyarthrite rhumatoïde » et « psoriasis », le méthotrexate est pris une fois par semaine (avec de l'acide folique à la dose de 5 à 10 mg une fois par semaine, au moins 24 heures après la prise du méthotrexate, ou de 1 mg par jour) ; ce n'est que dans le traitement d'affections néoplasiques que le méthotrexate est pris journalièrement. Les erreurs dues à une prise journalière de méthotrexate au lieu d'une prise hebdomadaire ont entraîné des effets indésirables graves, surtout des réactions hématologiques et gastro-intestinales (p.ex. leucopénie, thrombocytopénie, ulcération gastro-intestinale et saignements). Afin de réduire le risque d'erreurs de posologie, il est bon que les professionnels de la santé fixent en concertation avec leur patient le jour de la semaine où le méthotrexate doit être pris, et qu'il soit clairement mentionné sur la prescription et sur la boîte que la prise doit être hebdomadaire.

Le Centre Belge de Pharmacovigilance invite à notifier les erreurs médicamenteuses, associées ou non à un effet indésirable, au moyen de la "fiche jaune". Ces notifications n'ont pas pour objectif d'accuser la personne qui a commis l'erreur mais bien d'évaluer quelle en est la cause et, si possible, de voir comment éviter que cette erreur ne se reproduise avec d'autres professionnels de la santé, et ce dans le but d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients. Il convient également de rappeler ici que les notifications au Centre belge de Pharmacovigilance sont traitées de manière confidentielle. En ce qui concerne les erreurs médicamenteuses dues à la confusion entre des médicaments aux noms similaires, [Folia de septembre 2017](#).

- Les "fiches jaunes" peuvent être obtenues auprès du centre de pharmacovigilance ([adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be)) ou peuvent être téléchargées en format PDF sur le site Web du CBIP ([www.cbip.be](http://www.cbip.be) > Downloads). Des effets indésirables peuvent également être rapportés en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be)
- Voir aussi l'article « Erreurs médicamenteuses : à notifier également » dans le [VIG-NEWS de juin 2016](#).

### 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),  
G. De Loof (Domus Medica) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Toutes les informations et colophon intégral:

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.