

ARTICLES

Anticoagulants oraux directs (AOD) : attention au dosage chez les patients présentant une insuffisance rénale

Chez un assez grand nombre de patients, la posologie des anticoagulants oraux directs (AOD) utilisés n'est pas appropriée, parce qu'on ne tient pas suffisamment compte, par exemple, de la fonction rénale. Dans la pratique, en particulier chez les personnes âgées, il n'est pas évident d'évaluer à tout moment la fonction rénale, et il est impossible de surveiller l'effet anticoagulant et donc protecteur des AOD. Pour toutes ces raisons, la prescription des AOD n'est pas aussi simple qu'il n'y paraît.

L'utilisation du protoxyde d'azote pour induire une sédation légère en cabinet dentaire

Cet article traite de l'usage des mélanges de protoxyde d'azote à maximum 50 % et d'oxygène dans la sédation légère en pratique dentaire, principalement sur base de l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (2016). L'attention est attirée sur les groupes de patients chez lesquels une sédation légère par le protoxyde d'azote peut être envisagée, et sur les aspects essentiels à son bon usage (sélection et suivi des patients, contre-indications et risques pour le patient et pour le soignant).

Remerciements aux experts

INFORMATIONS RECENTES: novembre 2018



Nouveautés en médecine spécialisée

- baricitinib



Nouveautés en oncologie

- vénétoclax

PHARMACOVIGILANCE

Baclofène en prévention des rechutes chez les patients présentant une dépendance à l'alcool: rapport bénéfice/risque négatif

Des données récentes renforcent la conclusion des Folia d'avril 2016 selon laquelle le baclofène n'a pas de place dans la prévention des rechutes chez les patients dépendants à l'alcool, une utilisation qui ne figure d'ailleurs pas parmi les indications dans les RCP des spécialités contenant du baclofène en Belgique.

Ce mois-ci dans les Folia

La place des divers anticoagulants oraux a déjà fait l'objet de plusieurs articles des Folia. Lorsqu'une prévention des accidents thromboemboliques par des anticoagulants oraux est indiquée à long terme, il est essentiel de bien évaluer le choix de l'anticoagulant oral et de toujours veiller à ce que la dose adéquate soit utilisée. Dans le cas des antagonistes de la vitamine K, la posologie est adaptée en fonction de l'INR et on sait que l'effet obtenu est optimal lorsque l'INR reste dans les limites fixées. En ce qui concerne les anticoagulants oraux directs (AOD), plusieurs facteurs peuvent nécessiter une adaptation de la dose, notamment une diminution de la fonction rénale. La posologie doit être adaptée en fonction des recommandations des RCP, mais dans la pratique on constate que ceci n'est pas toujours correctement appliqué. Le présent numéro se penche sur les facteurs dont il faut tenir compte pour déterminer la dose des AOD, et sur les difficultés que cela engendre.

Une sédation légère par un mélange de protoxyde d'azote et d'oxygène peut être envisagée en cas d'intervention dentaire. Afin que celle-ci soit correctement utilisée dans la pratique, il est essentiel de bien connaître les avantages et les inconvénients d'une telle sédation, ainsi que les contre-indications éventuelles pour le patient et le soignant. Cet aspect est discuté dans le présent numéro.

Anticoagulants oraux directs (AOD) : attention au dosage chez les patients présentant une insuffisance rénale

Résumé

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont fréquemment utilisés de manière prolongée dans la prévention thromboembolique, entre autres dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Des données provenant d'une étude américaine et du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) montrent qu'il n'est pas rare de constater que les doses d'AOD utilisées dans la pratique s'écartent des doses recommandées dans les RCP ou évaluées dans les études. Les conséquences cliniques de ces écarts ne sont pas faciles à évaluer. Un des principaux facteurs dont il faut tenir compte pour déterminer la dose des AOD est la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées. En pratique, il n'est cependant pas aisé d'évaluer à tout moment la fonction rénale vu les nombreux facteurs pouvant la modifier et les variations individuelles importantes [voir [Folia augustus 2010](#) et [décembre 2010](#)]. La prescription d'un AOD n'est donc pas aussi simple qu'il n'y paraît.

Un traitement antithrombotique de longue durée est indiqué en prévention des événements thromboemboliques, entre autres chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire avec un risque thromboembolique élevé (c.-à-d. avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ; voir [Folia de mars 2012](#)). La place des anticoagulants oraux directs ou AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été discutée dans les [Folia de mai 2014](#) et [janvier 2017](#).

Les AOD, tout comme les antagonistes de la vitamine K (AVK), sont des médicaments avec une marge thérapeutique toxique étroite, ce qui signifie que la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible.

En ce qui concerne les AOD, une dose standard est mentionnée dans les RCP pour la prévention thromboembolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, et une diminution de la dose y est recommandée en cas de diminution de la fonction rénale (voir ci-dessous). En pratique, il n'est cependant pas aisé d'estimer la fonction rénale, surtout chez les personnes âgées, vu les nombreux facteurs pouvant la modifier et les variations individuelles importantes [voir [Folia d'août 2010](#) et [décembre 2010](#)]. D'autres facteurs tels qu'un âge avancé (> 75 ans), un faible poids corporel, la prise de certains médicaments ou l'oubli d'une seule dose peuvent aussi influencer l'efficacité des AOD. Par ailleurs, il n'est pas simple d'évaluer quelles sont les conséquences cliniques d'un surdosage ou d'un sous-dosage – parfois temporaire – respectivement en termes de risque d'hémorragie ou d'accident thromboembolique.

Les résultats d'une étude rétrospective¹ reposant sur des données administratives d'environ 15.000 patients aux Etats-Unis suggèrent qu'il arrive assez fréquemment que les AOD soient utilisés à une dose inappropriée pour le patient si l'on se base sur les recommandations du RCP. Dans cette étude américaine, il s'agissait le plus souvent de cas de surdosage (p. ex. chez des patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une diminution de la dose) mais des cas de sous-dosage ont également été rapportés (p. ex. chez des patients âgés sans atteinte rénale ne nécessitant pas une réduction de la dose). Les auteurs estiment que d'autres études sont nécessaires afin de mieux évaluer quelle devrait être la dose des AOD, en particulier chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale.

En Belgique, le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) a également souligné dans son rapport "Anticoagulation et fibrillation auriculaire"² le fait qu'une proportion substantielle (43%) des patients belges reçoivent, en pratique courante, une dose réduite d'AOD, inférieure à celle étudiée dans les études cliniques. Ceci pose problème car, en l'absence de possibilité de monitoring de l'effet anticoagulant des AOD, le médecin n'est pas en mesure de vérifier que le patient reçoit une dose adéquate. Il se peut donc que certains patients sous AOD ne soient pas suffisamment protégés.

Commentaire du CBIP

Ces données soulignent une fois encore que le fait de ne pas pouvoir contrôler de manière régulière l'effet anticoagulant des AOD, contrairement aux AVK, est un inconvénient. Avec les AOD, on peut tout au plus suivre la posologie et les recommandations particulières figurant dans le RCP (voir ci-dessous), mais on ne sait pas exactement quel est l'effet anticoagulant obtenu chez un patient déterminé. La difficulté à suivre la fonction rénale, en particulier chez les personnes âgées, constitue aussi un problème. Le CBIP maintient donc son avis que les AVK restent le premier choix dans la plupart des cas, certainement lors d'un traitement de longue durée chez les personnes âgées, sauf chez les patients chez qui l'INR est difficile à stabiliser malgré une bonne observance du traitement.

Posologie et adaptation de la posologie des AOD selon les RCP

Les posologies des AOD pour la prévention thromboembolique dans le cadre de la fibrillation auriculaire, telles que mentionnées dans les RCP, ainsi que les adaptations de celles-ci, p. ex. en cas d'insuffisance rénale, sont résumées ci-dessous.

Apixaban

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 10 mg p.j. en 2 prises.

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère et modérée.
- Diminution de la dose à 5 mg p.j. en 2 prises si
 - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
 - patients avec une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl associée à un âge de ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg.

Dabigatran

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 300 mg p.j. en 2 prises.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère et modérée.
- Diminution de la dose à 220 mg p.j. en 2 prises si
 - patients > 80 ans
 - patients traités de façon concomitante par le vérapamil
 - patients avec un risque hémorragique élevé et un risque thromboembolique faible.
- L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) est une contre-indication.

Edoxaban

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 60 mg p.j. en 1 prise.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère.
- Diminution de la dose à 30 mg p.j. en 1 prise si
 - insuffisance rénale modérée à sévère
 - poids corporel < 60 kg
 - patients traités de façon concomitante par la ciclosporine ou l'érythromycine (inhibiteurs puissants de la Pg-p).

Rivaroxaban

- Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire : 20 mg p.j. en 1 prise.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère.
- Diminution de la dose à 15 mg p.j. en 1 prise si
 - insuffisance rénale modérée à sévère.

Sources spécifiques

1 X. Yao, N.D. Shah, L.R. Sangaralingham et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 69 :2779-90

2 KCE. Anticoagulation et fibrillation auriculaire. KCE Report 279A, via <https://kce.fgov.be/fr/anticoagulation-et-fibrillation-auriculaire>

L'utilisation du protoxyde d'azote pour induire une sédation légère en cabinet dentaire

Résumé

La sédation légère induite par un mélange de protoxyde d'azote à maximum 50 % et d'oxygène peut être une option lorsqu'une approche comportementale ne suffit pas pour permettre une intervention dentaire. Plus concrètement, cette option thérapeutique est envisageable chez les patients excessivement anxieux, chez les enfants ou chez les patients handicapés. Pour un bon usage du protoxyde d'azote dans le cadre de la sédation légère, il est essentiel de bien en connaître les avantages et les inconvénients, ainsi que les contre-indications. Il convient en outre de connaître et de tenir compte de l'effet d'une exposition répétée du personnel soignant au protoxyde d'azote.

Introduction

- Le dentiste est parfois confronté à des patients excessivement anxieux ou qui ne coopèrent pas suffisamment, par exemple en raison d'un handicap mental ou physique. Dans la plupart des cas, l'intervention peut néanmoins avoir lieu grâce à une approche comportementale : en construisant une relation de confiance grâce à des contacts réguliers avec le dentiste, en limitant au maximum la douleur au moment d'une intervention, en expliquant bien ce qui va se passer, en s'accordant clairement sur la façon de communiquer pendant l'intervention, en faisant faire éventuellement des exercices de respiration. Lorsque l'approche comportementale ne suffit pas, on fait parfois appel à la "sédation légère".
- La "sédation légère", parfois aussi appelée "sédation minimale", est une technique consistant à diminuer le niveau d'anxiété et de stress du patient en lui administrant un médicament, sans diminuer son niveau de conscience, la communication verbale restant possible et les fonctions respiratoires et cardio-vasculaires restant intactes. Une sédation légère peut être obtenue à l'aide d'un mélange de protoxyde d'azote (à maximum 50 %) et d'oxygène, et peut permettre, en dentisterie, d'éviter autant que possible une sédation profonde ou une anesthésie générale. Le présent article traite de cette forme de sédation légère et s'appuie sur l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) "Recommandations concernant l'utilisation du mélange de protoxyde d'azote (N₂O) à maximum 50 % et d'oxygène pour une sédation minimale réalisée dans et dehors des institutions de soins" (Avis 9299), ainsi que sur quelques autres publications (voir "Références importantes"). Dans une note en fin d'article, nous abordons une *Cochrane Review* sur la sédation chez les enfants qui doivent subir une intervention dentaire, et sur l'utilisation de benzodiazépines dans le cadre de la sédation légère.

Mélanges de protoxyde d'azote à maximum 50 % et d'oxygène pour une sédation légère

- A condition de ne pas utiliser d'autres sédatifs pendant l'intervention dentaire, le mélange de protoxyde d'azote (à maximum 50%) et d'oxygène assure une sédation légère.
- Deux systèmes d'administration sont possibles :
 1. Un système de titration consistant à administrer d'abord de l'oxygène à 100%, après quoi la concentration en protoxyde d'azote est progressivement augmentée jusqu'à ce que la sédation souhaitée soit atteinte (avec une limite de maximum 50% de protoxyde d'azote). C'est principalement cette méthode qui est utilisée en dentisterie.
 2. Un système fixe libérant 50% de protoxyde d'azote et 50% d'oxygène.
- Il convient de souligner que, même si l'application d'une sédation légère avec le protoxyde d'azote a un certain effet analgésique, une anesthésie locale optimale reste essentielle.
- L'oxygène et le protoxyde d'azote, ainsi que leurs mélanges (à 50% de protoxyde d'azote et 50% d'oxygène), sont autorisés comme médicaments et peuvent être prescrits par les dentistes et les médecins s'ils ne contiennent pas plus de 50% de protoxyde d'azote.
- Les spécialités contenant des mélanges à 50% de protoxyde d'azote et 50% d'oxygène sont uniquement remboursés lorsque le traitement est appliqué en milieu hospitalier et ce dans certaines conditions seulement (chapitre IV).

Recommandations de bon usage de la sédation légère au protoxyde d'azote en pratique dentaire

Pour garantir un bon usage du protoxyde d'azote, il est important que le dentiste en connaisse suffisamment les avantages et les inconvénients, ainsi que les contre-indications. Dans son avis, le CSS formule quelques recommandations à ce sujet.

- L'administration des mélanges de protoxyde d'azote et d'oxygène pour la sédation légère devrait être réservée aux dentistes ayant suivi une formation spécifique et certifiée. Le *Conseil de l'Art dentaire belge* a émis un avis à ce sujet en 2013 ; les formations existantes sont décrites de manière plus détaillée dans l'*avis du CSS*.
- Le dentiste qui réalise l'intervention devrait être assisté par une personne qui administre le protoxyde d'azote et surveille le patient. Il est recommandé que ces personnes aient également suivi une formation.
- Les patients doivent être sélectionnés de manière correcte, grâce à une bonne anamnèse médicale

(détermination du score ASA, vérification de **contre-indications** éventuelles). Seuls les patients ayant un statut ASA 1 ou ASA 2 entrent en ligne de compte pour une sédation légère par le dentiste; chez les patients avec un score ASA > 2, l'avis d'un spécialiste et l'intervention d'un anesthésiste s'imposent.

Le score ASA est un score utilisé pour évaluer le risque anesthésique, qui permet de mesurer et d'évaluer l'état de santé général du patient.

- ASA 1: patient en bonne santé.
- ASA 2: patient présentant une atteinte systémique légère sans limitation des activités quotidiennes.
- ASA 3: patient présentant une atteinte systémique limitant les activités quotidiennes.
- ASA 4: patient présentant une atteinte systémique sévère potentiellement fatale.
- ASA 5: patient dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures sans intervention chirurgicale.

- Un monitoring clinique continu et rigoureux du patient s'impose, aussi bien pendant l'inhalation du mélange au protoxyde d'azote qu'après, jusqu'à ce que le patient soit entièrement réveillé. Il convient ici d'observer l'état de bien-être général, l'état de conscience, la respiration (qui ne doit pas être entravée) et la circulation sanguine (couleur de la peau et des muqueuses, observation complétée par une détermination de la saturation en oxygène par l'oxymétrie de pouls). En ce qui concerne le monitoring de la qualité de la respiration par l'oxymétrie de pouls, il est important de savoir que cette méthode peut être moins fiable et trompeuse en termes de détection de problèmes respiratoires (respiration entravée ou trop lente). En effet, en raison de l'administration d'oxygène pur avant le début de la procédure (lors de l'application de la méthode de titration) et de l'apport constant de minimum 50 % d'O₂ pendant la procédure, il peut s'écouler jusqu'à 4 minutes, en cas d'apnée persistante ou d'obstruction des voies respiratoires, avant que la saturation en oxygène n'atteigne des valeurs basses critiques (< 90 %). L'observation clinique continue de la respiration est donc essentielle.
- Il est recommandé d'administrer de l'oxygène pur pendant quelques minutes après l'arrêt de l'inhalation de protoxyde d'azote et de continuer à observer le patient pendant au moins 15 minutes jusqu'au retour complet de la conscience, de l'équilibre et des fonctions motrices.

Contre-indications et risques : le patient

- La sédation légère au protoxyde d'azote est contre-indiquée chez les patients suivants.

– Patients ayant un score ASA > 2.

Le score ASA est un score utilisé pour évaluer le risque anesthésique, qui permet de mesurer et d'évaluer l'état de santé général du patient.

- ASA 1: patient en bonne santé.
- ASA 2: patient présentant une atteinte systémique légère sans limitation des activités quotidiennes.
- ASA 3: patient présentant une atteinte systémique limitant les activités quotidiennes.
- ASA 4: patient présentant une atteinte systémique sévère

potentiellement fatale.

- ASA 5: patient dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures sans intervention chirurgicale.

- Les patients avec qui une bonne coopération pendant l'administration ne peut pas être garantie (p. ex. maskaphobie). L'âge n'est pas en soi une contre-indication absolue, et la sédation par le protoxyde d'azote peut être utilisée en dentisterie pédiatrique chez les enfants de tout âge. Chez les enfants < 1 an, le risque d'effets indésirables potentiellement graves (tels que dépression respiratoire, désaturation en oxygène) est plus élevé.
- Les patients chez qui la surpression éventuelle, provoquée par l'accumulation de protoxyde d'azote dans les cavités corporelles, peut entraîner une rupture (p. ex. pneumothorax, certaines affections des sinus et de l'oreille moyenne).
- Les patients présentant une déficience en vitamine B₁₂ ou une maladie génétique du métabolisme de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique (homocystinurie, tyrosinémie de type 1, acidémie méthylmalonique, déficience en méthionine synthétase), en raison de l'interférence du protoxyde d'azote avec le métabolisme de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique.
- Si le patient prend déjà des médicaments ayant des propriétés sédatives, le risque de sédation excessive est accru. L'instauration récente de médicaments à propriétés sédatives ou des modifications récentes de leur posologie sont donc considérées comme une contre-indication. En revanche, lorsque le patient prend des médicaments psychotropes depuis un certain temps, la sédation au protoxyde d'azote peut être appliquée.
- On signale également que l'oxygène contenu dans les mélanges de protoxyde d'azote et d'oxygène est susceptible de potentialiser la toxicité pulmonaire de certains médicaments (bléomycine, nitrofurantoïne, amiodarone). Un traitement ancien ou actuel avec ces médicaments est considéré dans certaines sources comme une contre-indication.
- Le premier trimestre de la grossesse est une contre-indication pour la sédation légère au protoxyde d'azote. Selon certaines sources, celle-ci est également contre-indiquée chez les femmes susceptibles de devenir enceintes ainsi que dans le 2^e trimestre de la grossesse. Cette attitude restrictive repose cependant sur des observations faites chez des soignants en contact chronique avec le protoxyde d'azote (ou d'autres anesthésiques) (voir plus loin).
- Lorsque les conditions de bon usage sont respectées, le profil d'innocuité des mélanges de protoxyde d'azote à maximum 50% et d'oxygène est bon. Chez le patient, les effets indésirables aigus suivants peuvent se manifester.
 - Fréquents : nausées et vomissements.
 - Rares : euphorie, dysphorie, excitation paradoxale, paresthésies, perception sensorielle altérée, insomnie,

vertiges, otalgie.

- Très rares: complications respiratoires; celles-ci ont surtout été observées chez des enfants âgés de < 1 an ou en cas d'usage concomitant d'autres sédatifs.

Ces effets indésirables disparaissent quelques minutes après l'arrêt de l'administration. Bien que la situation initiale se rétablisse vite et complètement après l'arrêt de l'administration du mélange de protoxyde d'azote à maximum 50% et d'oxygène, il est conseillé de ne pas conduire de véhicules et de ne pas manipuler de machines dans les 2 heures qui suivent le traitement.

Contre-indications et risques : le soignant

- En cas d'inhalation de concentrations élevées de protoxyde d'azote (> 50 %, comme dans le cadre de l'anesthésie) et en cas d'exposition prolongée (p. ex. exposition professionnelle dans un espace mal ventilé), il existe des preuves de toxicité hématologique (anémie macrocytaire) et neurologique (neuropathie), également dues à l'interférence du protoxyde d'azote avec le métabolisme de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique. Certaines mesures de précautions doivent donc être prises pour les soignants qui entrent fréquemment en contact avec le protoxyde d'azote. Une attention particulière doit être accordée à l'appareillage du protoxyde d'azote, aux salles de soins (entre autres la ventilation), et au transport et au stockage adéquats des bonbonnes de gaz. Il est recommandé de surveiller l'exposition professionnelle du personnel soignant au protoxyde d'azote : il s'agit de ne pas dépasser une valeur moyenne de 50 ppm sur une journée de travail de 8 heures. Il a déjà été mentionné précédemment que le traitement au protoxyde d'azote est contre-indiqué en cas d'anomalies dans le métabolisme de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique chez les patients, mais il convient également d'être attentif à cet aspect chez les soignants atteints de telles anomalies.
- Parmi le personnel soignant, les femmes susceptibles de devenir enceintes et les femmes dans leur 1^{er} ou 2^e trimestre de grossesse ne peuvent pas réaliser une sédation au protoxyde d'azote ni y assister. Cette attitude restrictive repose sur des observations (avortement et infertilité) qui ont été faites chez des soignants (anesthésistes, personnel assistant) ayant été exposés de manière chronique au protoxyde d'azote (dans diverses concentrations, et en association à divers autres anesthésiques) dans des espaces mal ventilés. Il n'est pas clair à quelle dose de protoxyde d'azote sont associées ces observations, et quelle est l'ampleur du risque. Par ailleurs, des effets neurotoxiques mineurs à long terme chez l'enfant ne sont pas exclus. En revanche, rien n'indique que le protoxyde d'azote constitue une cause majeure de malformations congénitales. L'effet d'une exposition dans le 3^e trimestre de grossesse est peu documenté, et des études de neurotoxicité à long terme sont souhaitables à ce sujet.

Note

- Une *Cochrane Review* (2012) a évalué les données

étayant l'efficacité de la sédation légère chez les enfants qui doivent subir un examen ou une intervention dentaire. Quelques données indiquent que seuls le midazolam par voie orale (cette forme n'est pas disponible en Belgique) et les mélanges de protoxyde d'azote à maximum 50 % et d'oxygène sont associés à un effet positif sur le comportement de l'enfant. Aucune autre benzodiazépine n'a fait l'objet d'une étude dans cette indication, ou alors l'étude ne répondait pas aux critères d'inclusion de la *Cochrane Review*.

La *Cochrane Review* incluait 36 études (2.810 patients âgés en moyenne de 4,7 ans); 28 sédatifs différents ont été évalués, associés ou non à un mélange de protoxyde d'azote (à max. 50 %) et d'oxygène. Le critère d'évaluation primaire était l'effet sur le comportement de l'enfant. Les études étaient de faible qualité, et la plupart d'entre elles comportaient un risque de biais peu clair et probablement élevé. Seuls le midazolam par voie orale (cette forme n'étant pas disponible en Belgique) et le protoxyde d'azote ont pu faire l'objet d'une conclusion par les auteurs : quelques données suggèrent que le midazolam par voie orale (dose située entre 0,25 mg/kg et 0,75 mg/kg) et les mélanges de protoxyde d'azote (à max. 50 %) et d'oxygène ont un impact positif sur le comportement de l'enfant.

- En ce qui concerne l'utilisation des benzodiazépines par voie orale pour la sédation légère en dentisterie, il convient de signaler que le début, le degré et la durée de la sédation varient fortement d'un individu à l'autre, et qu'il faut tenir compte des risques, dont notamment le danger de conduire un véhicule ou de manipuler une machine après le traitement. L'utilisation de benzodiazépines par voie orale dans cette indication est donc contestée.
- Le protoxyde d'azote est parfois utilisé à des fins récréatives pour obtenir une sensation d'euphorie. Cet abus peut toutefois provoquer une toxicité hématologique (anémie macrocytaire) et neurologique (neuropathie), des réactions psychiatriques sévères (p. ex. psychotiques) et des cas de décès par asphyxie.
- Le protoxyde d'azote (N₂O) peut fortement contribuer à l'effet de serre (310 fois plus fort que le CO₂) en détériorant la couche d'ozone. L'usage médical ne constitue toutefois qu'une source d'émission très mineure de N₂O


Sources générales

- Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations concernant l'utilisation du mélange de protoxyde d'azote (N₂O) à maximum 50 % et d'oxygène pour une sédation minimale réalisée dans et dehors des institutions de soins. Avis n° 9299, novembre 2016, sur <http://www.health.belgium.be/fr/avis-9299-protoxyde-dazote>

- The European Society of Anaesthesiology task force on the use of nitrous oxide in clinical anaesthetic practice. The current place of nitrous oxide in clinical practice An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology* 2015,32:1-4

- Council of European Dentists (CED). The use of nitrous oxide inhalation sedation in dentistry. CED-resolution. Mei 2002 (CED-DOC-2012-007-E-FIN), via <https://www.ond.pt/noticias/2012/06/201205cedsedacaoconsciente.pdf>

- Broers et al. Voorwaarden voor het toepassen van lichte (inhalatie)sedatie in de tandheelkunde door middel van zuurstof-lachgas door tandartsen,



artsen en mondhygiënisten. Conceptrichtlijn. Oktober 2015, via
https://www.ant-tandartsen.nl/uploads/downloads/conceptdocument_voorwaarden_lachgassedatie_20151027.pdf

- Briggs GG en Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk:

drugs in pregnancy and lactation. 11de editie (elektronische versie)

- Lourenço-Matharu L, Ashley PF, Furness S. Sedation of children undergoing dental treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD003877 (doi: [10.1002/14651858.CD003877.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003877.pub4).)



Remerciements aux experts

Les Folia Pharmacotherapeutica sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les trois rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes.

Lors de la préparation des articles, ceux-ci sont régulièrement revus par des experts. Nous les en remercions ainsi que tous les collaborateurs de la rédaction. Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires concernant les textes parus en 2017:

K. Allegaert, JF Baurain, C. Bizimungu, R. Cauwels, L. Christiaens, M. Coppens, F. De Baets, J. De Hoon, E. De Leenheer, P. Durez, P. Gevaert, S. Goemare, G. Goesaert, A. Goossens, A. Grégoire, H. Habraken, J. Hamdani, B.

Keymeulen, V. Kruse, P. Leroy, C. Lescrainier, E. Leuridan, J. Longueville, K. Maertens, U. Maniewski, L. Martens, C. Mathieu, N. Mortier, F. Nobels, W. Peetermans, M. Ponchon, K. Roelens, S. Rottey, P. Soentjens, D. Tennstedt, G. Top, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, C. Vandermeulen, M. Van Winckel, S. Verhulst, C. Veys, AM Vints.

Nous espérons qu'ils ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Nous vous prions de nous excuser en cas d'omission éventuelle.

Les rédacteurs en chef

Prof dr. T. Christiaens
Dr. G. De Loof
Prof. Dr. J.M. Maloteaux



Nouveautés en médecine spécialisée

- baricitinib



Nouveautés en oncologie

- vénétoclax

▼: 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

baricitinib

Le baricitinib (**Olumiant**®▼; chapitre 12.3.2.24.) est un inhibiteur de protéines kinases de la famille des Janus Kinases (JAK), comme le tofacitinib (Xeljanz®, voir Informations récentes d'octobre 2017). Le baricitinib et le tofacitinib sont utilisés par voie orale pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs inducteurs de rémission classiques (*disease modifying antirheumatic drugs* ou DMARD's), en monothérapie ou en association au méthotrexate (voir 9.2. Arthrite chronique). Les principaux effets indésirables du baricitinib consistent en des troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, hyperlipidémie, thrombo-embolies veineuses et comme pour tous les immunosuppresseurs, en une sensibilité accrue aux infections. Un risque accru d'affections malignes ne peut être exclu.

En association avec le méthotrexate, le baricitinib est apparu aussi efficace que l'adalimumab (un inhibiteur du

TNF), et en monothérapie, le baricitinib est apparu plus efficace que le méthotrexate pour diminuer la sévérité des symptômes et la progression de l'atteinte articulaire. La facilité d'administration par voie orale des inhibiteurs des Janus kinases par rapport aux autres traitements biologiques ne doit pas faire oublier leurs effets indésirables parfois graves et les incertitudes concernant leur innocuité à long terme. La place des inhibiteurs des Janus kinases est à réserver pour les patients ne répondant pas aux autres agents biologiques tels les inhibiteurs du TNF. Le coût pour un mois de traitement par le baricitinib est de € 1.045.¹



Nouveautés en oncologie

vénétoclax

Le vénétoclax (**Venclyxto**®▼; chapitre 13.8.), un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2, a pour indication le traitement de certaines formes de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Ses principaux effets indésirables consistent en syndrome de lyse tumorale, immunosuppression, troubles gastro-intestinaux, hyperphosphatémie et tératogénicité. Le vénétoclax est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.). Le vénétoclax 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 et son innocuité. Il s'agit d'un médicament orphelin. Le coût pour un mois de traitement est de € 7.909.²

Sources spécifiques

¹ European public assessment report Olumiant®; Two new drugs for rheumatoid arthritis. DTB 2017; 55: 102-105 ; RA Colbert. JAK inhibitors taking on psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017 ; 377 :1582-1584

² European public assessment report Venclyxto®; Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia. The Medical Letter 2016 ; 58 : 101102

Baclofène en prévention des rechutes chez les patients présentant une dépendance à l'alcool: rapport bénéfice/risque négatif

[Déjà paru dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web le 07/09/17]

Résumé

L'Agence française des médicaments a accordé en 2014 une "autorisation temporaire" pour l'utilisation du **baclofène** en prévention des rechutes chez les patients présentant une dépendance à l'alcool. Récemment, l'Agence française a renforcé les conditions de cette utilisation temporaire, suite à des données provenant d'une étude épidémiologique suggérant un **profil d'innocuité défavorable**. Par ailleurs, dans une étude contrôlée par placebo récemment publiée, **l'efficacité** du baclofène dans le cadre de la dépendance à l'alcool n'a **pas pu être démontrée**. Ceci renforce la conclusion des **Folia d'avril 2016** selon laquelle le baclofène est à déconseiller dans le cadre de la prévention de rechutes chez les patients présentant une dépendance à l'alcool.

L'utilisation du baclofène dans le cadre de la dépendance à l'alcool ne figure pas parmi les indications du RCP ni en Belgique, ni en France. L'Agence française des médicaments a toutefois accordé en 2014 une "autorisation temporaire" (RTU, *Recommandation temporaire d'utilisation*)¹ pour l'utilisation du baclofène, sous certaines conditions, dans le cadre du maintien de l'abstinence ou de la diminution de la consommation problématique d'alcool, et ce dans l'attente de davantage de données d'efficacité et d'innocuité [voir aussi **Folia d'avril 2016**]. La dose journalière de baclofène qui était prévue dans le cadre de cette autorisation temporaire pouvait aller jusqu'à 120 mg, voire même, sous certaines conditions strictes, à 180 mg (jusqu'à maximum 300 mg) par jour, ce qui est nettement plus élevé que la posologie habituelle dans les indications classiques du baclofène.

Le problème d'innocuité

L'Agence française des médicaments a récemment décidé que la dose de baclofène dans le cadre de la dépendance à l'alcool ne pouvait plus dépasser 80 mg par jour.²

L'Agence française des médicaments souligne que chez les patients prenant des doses supérieures à 80 mg par jour de baclofène, la dose doit être progressivement réduite (réduction de 10 à 15 mg tous les 2 jours), et ce afin de diminuer le risque de symptômes de sevrage pouvant apparaître en cas d'arrêt brutal (notamment des hallucinations et de la confusion).

Cette décision fait suite aux données provenant d'une étude épidémiologique française qui suggèrent que le baclofène est associé à une augmentation dose-dépendante du risque d'hospitalisation et de décès, en

comparaison avec des médicaments autorisés dans la prévention de rechutes (acamprostate, naltrexone, nalméfène, disulfirame)³. Le baclofène était associé à un plus grand nombre d'intoxications médicamenteuses (entre autres par des hypnotiques et sédatifs) et à un nombre accru de crises épileptiques et de cas de décès dits "inexpliqués". Ceci a surtout été constaté à partir de la dose de 180 mg de baclofène par jour. En dehors de cette étude, des rapports alarmants provenant de centres antipoisons en France font état de cas parfois graves d'intoxication au baclofène.⁴

Efficacité non prouvée

En ce qui concerne l'efficacité, les résultats de l'étude Alpidir⁵, l'une des deux études randomisées contrôlées par placebo mentionnées dans les **Folia d'avril 2016**, viennent d'être publiés. Le baclofène (titré jusqu'à une dose maximale de 180 mg par jour) n'y est associé à aucun bénéfice en ce qui concerne le taux d'abstinence (c.-à-d. l'arrêt de la consommation d'alcool; critère d'évaluation primaire), ni en termes de diminution de la consommation d'alcool (critère d'évaluation secondaire). Le degré de *craving* (c.-à-d. l'envie intense d'alcool; un critère d'évaluation secondaire) avait diminué de manière statistiquement significative par rapport au placebo. Les effets indésirables attendus (notamment somnolence, troubles du sommeil, asthénie, vertiges, céphalées, paresthésies, nausées) étaient nettement plus fréquents dans le groupe traité par le baclofène. En outre, dans le groupe traité par le baclofène, l'incidence de l'anxiété augmentait avec la durée du traitement et était la plus élevée durant la période d'arrêt progressif.

Conclusion du CBIP

Les données abordées ci-dessus montrent que le rapport bénéfice/risque du baclofène est négatif dans le cadre de la prévention des rechutes chez les patients présentant une dépendance à l'alcool, et renforcent la conclusion des **Folia d'avril 2016** à savoir que le baclofène est à déconseiller dans cette indication.

Sources spécifiques

¹ Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). LIORESAL 10 mg, comprimé sécable - BACLOFENE Zentiva 10 mg, comprimé. [Website Franse genesmiddelenagentschap](#) (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé of ansm)

² Site Web de l'Agence française des médicaments (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou ANSM), [communiqué du 25/07/17](#).

³ Site Web de l'Agence française des médicaments (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou ANSM), [communiqué du 03/07/17](#).

⁴ Pelissier F, de Haro L, Cordona F, Picot C et al. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008-2013.

Clin Toxicol 2017;55:275-84 (doi: [10.1080/15563650.2017.1284330](#))

⁵ Reynaud M, Aubin HJ, Trinquet F, Zakine B et al. A randomized, placebo-

controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients –
The Alpidir Study. *Alcohol and Alcoholism* 2017;52:439-46

(doi:10.1093/alcalc/agx030), met discussie in BIP31.FR (BIP31.fr 2017;24:28)

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

Toutes les informations et colophon intégral:

www.cbip.be

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.