

ARTICLE

Nouveautés 2011: état de la question 5 ans plus tard

A nouveau, force est de constater qu'aucun des médicaments dont il est question n'a montré une réelle plus-value par rapport aux autres options thérapeutiques déjà existantes.

Antagonistes de la vitamine K ou anticoagulants oraux directs en cas de fibrillation auriculaire et de thrombose veineuse profonde? Les avis sont divergents

Avis du CBIP: Les AVK restent le premier choix dans la plupart des cas, certainement lors d'un traitement de longue durée chez des personnes âgées. En cas de traitement de courte durée, par ex. dans le cadre d'une thrombose veineuse profonde, les considérations pratiques peuvent influencer le choix plutôt pour un AOD.

Commentaire : liraglutide dans le traitement de l'obésité

INFORMATIONS RECENTES: décembre 2016



Nouvelles spécialités:

- bisoprolol + périndopril
- albutrepenonacog alfa
- linaclotide
- dapagliflozine + metformine
- palipéridone
- emtricitabine + ténofovir
- osimertinib
- céritinib
- panobinostat
- phénylbutyrate de sodium



Suppressions:

- lacidipine

PHARMACOVIGILANCE

Diminution de l'efficacité de la contraception hormonale d'urgence par les inducteurs enzymatiques

Ce mois-ci dans les Folia

Comme les années précédentes, nous revenons dans le numéro des Folia de janvier sur les médicaments lancés sur le marché il y a 5 ans de cela, pour autant qu'ils aient un impact dans la pratique générale. A nouveau, force est de constater qu'aucun des médicaments dont il est question n'a montré une réelle plus-value par rapport aux autres options thérapeutiques déjà existantes. Le CBIP les considère tout au plus comme des alternatives possibles à la prise en charge plus classique, étant donné qu'ils peuvent parfois se révéler utiles dans certaines situations problématiques spécifiques.

Le choix d'un anticoagulant oral en cas de fibrillation auriculaire et de thrombose veineuse profonde n'est pas toujours aisé. La difficulté réside principalement dans le fait qu'il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière objective les avantages et les inconvénients des alternatives possibles chez un patient donné. Pour certains groupes de patients, on ne dispose pas des données d'études nécessaires, et dans d'autres cas il est difficile de savoir quel élément faire prévaloir dans sa décision. Le présent numéro propose quelques éléments essentiels dans cette décision.

Nouveautés 2011: état de la question 5 ans plus tard

Le présent article propose une mise à jour des connaissances concernant le profil d'efficacité et d'innocuité d'un certain nombre de médicaments commercialisés en 2011. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés:

- indacatérol
- erdostéine
- silodosine
- dénosumab
- vaccin contre la rage
- extrait allergénique de pollens de 5 graminées à usage sublingual
- docosanol.

Indacatérol (Onbrez[®]; associé au glycopyrronium: Ultibro[®]▼): chapitre 4.1.1.

Le CBIP est d'avis qu'il n'y a pas d'arguments pour privilégier l'indacatérol, un β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA) à inhaler, par rapport à un autre LABA ou un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) à inhaler, chez les patients atteints de BPCO chez qui les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par l'utilisation « à la demande » d'un β_2 -mimétique à courte durée d'action et/ou d'un anticholinergique à courte durée d'action. Le CBIP est également d'avis que la plus-value éventuelle des préparations combinant un LABA et un LAMA (telles que l'association indacatérol + glycopyrronium), par rapport aux préparations monocomposées, n'est pas claire.

L'indacatérol est un β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA) à inhaler, utilisé dans le traitement d'entretien de la BPCO. La posologie est de 150 μg (éventuellement 300 μg) une fois par jour. L'indacatérol a été commercialisé sous forme de préparation monocomposée en avril 2011 [voir les Folia de mai 2011] et sous forme d'association fixe avec le glycopyrronium, un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA), en octobre 2014 [voir les Folia de novembre 2014].

- Préparation monocomposée d'indacatérol.

L'indacatérol est recommandé pour le traitement symptomatique des patients atteints de BPCO chez qui les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par l'utilisation « à la demande » d'un β_2 -mimétique à courte durée d'action ou d'un anticholinergique à courte d'action (symptômes persistants de dyspnée, gêne nocturne, exacerbations). Actuellement, l'indacatérol n'a pas de bénéfice avéré par rapport aux autres LABA (formotérol, olodatérol, salmétérol) ou par rapport aux LAMA (aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, uméclidinium).

Pour le traitement initial avec un bronchodilatateur à longue

durée d'action, les directives récentes ne marquent pas de préférence pour un LABA ou un LAMA, ni pour une molécule spécifique de l'une de ces deux classes; des facteurs tels que la perception individuelle de soulagement symptomatique, la facilité d'utilisation, les effets indésirables et le coût peuvent aider à faire un choix [NHG-Standaard (2015); GOLD (2016)].

- Association indacatérol + glycopyrronium

- Une telle association fixe d'un LABA + LAMA a peut-être un impact plus favorable sur le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) que chaque molécule séparément, mais la signification clinique de cet impact et le bénéfice en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de diminution des exacerbations ne sont pas clairs [GOLD (2016), GEBU (2016)].
- Dans une récente étude de non-infériorité randomisée (sponsorisée par le fabricant de Ultibro[®]), menée chez des patients atteints de BPCO ayant eu au moins une exacerbation durant l'année précédente, l'association indacatérol + glycopyrronium s'avérait au moins aussi efficace en termes de prévention des exacerbations que l'association fluticasone + salmétérol. Cette seule étude ne permet pas de considérer l'association d'un LABA + LAMA comme traitement de remplacement chez les patients atteints de BPCO qui entrent en ligne de compte pour un traitement par un corticostéroïde inhalé.

D'après les recommandations GOLD (2016), l'association d'un corticostéroïde inhalé + bronchodilatateur à longue durée d'action (LABA ou LAMA) reste le premier choix chez les patients atteints d'une forme grave (VEMS entre 30 et 50 % de la valeur normale prédite) à très grave (VEMS < 30 %) de BPCO avec risque élevé d'exacerbations.

- La place des associations fixes contenant un LABA + LAMA est donc encore incertaine aujourd'hui; les associations ne sont en tout cas pas considérées comme une avancée thérapeutique majeure par rapport aux préparations monocomposées. Elles peuvent éventuellement être envisagées en cas de contrôle insuffisant de la dyspnée avec un seul bronchodilatateur. Les associations sont également plus coûteuses que les préparations monocomposées.

Erdostéine (Mucodox[®]): chapitre 4.2.2.

Le CBIP est d'avis que la place des mucolytiques tels que l'erdostéine dans les troubles de la sécrétion bronchique reste incertaine. Les mucolytiques ne sont pas systématiquement recommandés en cas de bronchite chronique ou de BPCO.

L'erdostéine (Mucodox[®]) est un mucolytique commercialisé en mars 2011 pour le traitement des troubles de la sécrétion bronchique chez l'adolescent et l'adulte [voir Folia d'avril 2011]. Aujourd'hui, la place des mucolytiques, quels qu'ils soient, reste incertaine. Aucune des sources consultées ne recommande les mucolytiques de manière systématique chez les patients atteints de bronchite chronique ou de BPCO, ni pour le traitement

symptomatique en cas de production accrue d'expectorations, ni pour la prévention des exacerbations [GOLD (2016), NHG-Standaard (2015), NICE (2010)]. Même une *Cochrane Review* (2015) émet un avis dans ce sens: les études présentent de nombreuses limites méthodologiques et on doute de la pertinence clinique de l'effet constaté dans quelques études.

Silodosine (Silodyx®): chapitre 7.2.1.

Le CBIP est d'avis qu'il n'y a pas de raison pour privilégier la silodosine par rapport à d'autres α_1 -bloquants pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La silodosine est un α_1 -bloquant commercialisé en avril 2011 pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. En raison d'une plus grande sélectivité envers les récepteurs α_{1A} au niveau de la prostate et de l'urètre, et de la liaison très limitée aux récepteurs α_{1B} au niveau des vaisseaux sanguins, la silodosine provoquerait moins d'hypotension que les autres α_1 -bloquants.

Dans 4 études contrôlées par placebo, de courte durée, la silodosine s'avérait légèrement plus efficace que le placebo en ce qui concerne le score symptomatique (différence de 2,9 points sur l'échelle IPSS de 0 à 24). Dans 8 études de courte durée, la silodosine s'avérait aussi efficace que la tamsulosine en ce qui concerne le score symptomatique ; les troubles de l'éjaculation étaient toutefois plus fréquents chez les patients traités par silodosine (16 contre 2 %). Des données concernant l'hypotension orthostatique ne sont rapportées que de manière très limitée, c'est pourquoi, 5 ans après sa commercialisation, la question reste de savoir si la sélectivité de la silodosine envers les récepteurs α se traduit par un bénéfice cliniquement significatif.

Dénosumab (Prolia®, Xgeva®▼): chapitre 9.5.6.

Le CBIP est d'avis que chez les femmes chez lesquelles on envisage un traitement médicamenteux en raison d'ostéoporose post-ménopausique, le dénosumab constitue une option lorsque les bisphosphonates oraux sont contre-indiqués ou non tolérés; ceci est la place attribuée au dénosumab dans plusieurs recommandations. Cinq ans après la commercialisation, il y a peu de nouvelles données concernant la prévention des fractures, et un certain nombre d'effets indésirables restent des points d'attention. Le bénéfice absolu de tous les médicaments utilisés dans l'ostéoporose est limité et, dans la prévention des fractures, il faut insister sur des mesures non médicamenteuses (entre autres activité physique, prévention des chutes). [Voir aussi « Fiche de transparence « Ostéoporose » (mise à jour jusqu'à mars 2015) et Répertoire chapitre 9.5.]

Le dénosumab, un inhibiteur de la résorption osseuse, a été lancé sur le marché en juillet 2011 sous le nom de spécialité Prolia® pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures, et chez les

hommes sous traitement hormono-ablatif en raison d'un cancer prostatique [voir Folia de septembre 2011 et Folia de juin 2012]. Une injection (60 mg de dénosumab) est administrée tous les 6 mois. Depuis lors, Prolia® a également été autorisé pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures. En 2012, une dose plus élevée de dénosumab a été mise sur le marché, sous le nom de spécialité Xgeva®, dans le cadre du traitement de métastases osseuses et de certaines tumeurs osseuses à cellules géantes.

- Concernant l'efficacité du dénosumab dans l'ostéoporose post-ménopausique, aucune nouvelle étude à grande échelle, randomisée et contrôlée par placebo, utilisant la prévention de fractures comme critère d'évaluation, n'a été publiée depuis l'étude FREEDOM [voir les Folia de juin 2012]. On ne dispose toujours pas d'études comparatives rigoureuses avec « prévention de fractures » comme critère d'évaluation primaire, entre le dénosumab et d'autres médicaments utilisés dans l'ostéoporose, mais également entre les autres médicaments contre l'ostéoporose entre eux. [Voir aussi la Fiche de transparence « Ostéoporose » (mise à jour jusqu'à mars 2015)]

- Outre les effets indésirables déjà connus du dénosumab (douleurs musculo-squelettiques et douleurs aux extrémités; infections telles qu'infections des voies urinaires et des voies respiratoires, mais aussi p.ex. de la cellulite qui peut être sévère), davantage de données ont été publiées ces dernières années au sujet d'un certain nombre d'effets indésirables rares: hypocalcémie (surtout durant les premières semaines de traitement, dont l'issue peut être fatale); ostéonécrose de la mâchoire et fractures de stress atypiques. L'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures de stress atypiques sont plus rares en cas d'utilisation dans l'ostéoporose qu'en cas d'utilisation à doses élevées dans les métastases osseuses. Afin de réduire le risque d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire lié au dénosumab dans le cadre de l'ostéoporose, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris ces dernières années un certain nombre de mesures de minimisation des risques. Concernant le risque éventuellement accru de cancer lié au dénosumab, on ne dispose pas de preuves suffisantes aujourd'hui pour déterminer un lien causal.

- Mesures de minimisation des risques concernant le dénosumab et l'hypocalcémie: (1) corriger une hypocalcémie éventuelle avant le début du traitement, (2) garantir une prise adéquate de calcium et de vitamine D, certainement chez les patients insuffisants rénaux sévères, et (3) contrôler les taux plasmatiques de calcium avant chaque dose chez tous les patients, dans les 2 semaines après la première dose chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypocalcémie (entre autres insuffisance rénale sévère), ainsi qu'en cas de suspicion d'hypocalcémie (tels qu'apparition de spasmes musculaires, crampes, sensation de picotement dans les doigts, dans les orteils ou autour de la bouche).
- Mesures de minimisation des risques concernant le dénosumab et l'ostéonécrose de la mâchoire: (1) avant de débiter le traitement, contrôler la présence d'autres facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire (tabagisme, âge avancé, mauvaise hygiène de la bouche, chirurgie dentaire invasive, comorbidité, cancer à un stade avancé, traitement antérieur par des bisphosphonates, chimiothérapie, corticothérapie,

radiothérapie au niveau de la tête ou du cou), (2) chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires, effectuer un examen dentaire et éventuellement une intervention préventive, et (3) signaler au patient de communiquer les symptômes d'une éventuelle ostéonécrose de la mâchoire (p. ex. douleurs ou gonflement dans la bouche, déchaussement des dents, ulcères de la bouche qui ne guérissent pas).

- Le dénosumab est considéré dans la plupart des sources comme une option de second choix dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, à savoir lorsque les bisphosphonates oraux sont contre-indiqués (p. ex. en cas d'insuffisance rénale sévère) ou ne sont pas tolérés. C'est également dans ces conditions que Prolia® est remboursé par l'INAMI chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Selon certaines sources (*Pharma Selecta* 2016), le schéma d'administration du dénosumab (1 administration par voie sous-cutanée tous les 6 mois) pourrait donner une meilleure observance thérapeutique que celle des bisphosphonates (pour les préparations par voie orale, administration quotidienne ou hebdomadaire), mais on ignore si cela entraîne une meilleure prévention des fractures.

Aujourd'hui, un traitement par dénosumab reste plus coûteux pour la communauté qu'un traitement par alendronate p.ex. (70 mg d'alendronate per os, 1 x par semaine ; spécialité la moins chère). Pour le patient, le coût est comparable.

- Prix pour un an de traitement
 - pour la communauté: 360,42 euros (dénosumab) contre 93,04 euros (70 mg d'alendronate per os, une fois par semaine; spécialité la moins chère).
 - pour le patient: 23,60 euros (dénosumab) contre 26,04 euros (70 mg d'alendronate per os, une fois par semaine; spécialité la moins chère) [situation au 24/10/16].

Vaccins contre la rage (Rabipur®, Vaccin Rabique Merieux HDCV®): chapitre 12.1.1.8.

Le CBIP est d'avis que les vaccins contre la rage (Rabipur®, Vaccin Rabique Merieux HDCV®) ont une place limitée, que ce soit dans le cadre de la vaccination préventive ou dans le cadre de la vaccination après une exposition suspectée ou certaine au virus de la rage (« prophylaxie post-exposition »).

- La vaccination préventive contre la rage est uniquement recommandée chez certains voyageurs dans des circonstances risquées et des groupes professionnels spécifiques [voir site Web de l'IMT et l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (2013)].
- Depuis juillet 2016, il revient au médecin traitant d'évaluer la nécessité d'une « prophylaxie post-exposition ». L'ISP a rédigé un dossier reprenant les éléments qui permettent de prendre cette décision et des informations détaillées concernant entre autres les premiers soins de plaie, le schéma d'administration, la commande et l'obligation de déclaration.

Extrait allergénique de pollens de 5 graminées à usage sublingual (Oralair®): Chapitre 12.4.2.

Le CBIP est d'avis que cette préparation pour la désensibilisation sublinguale a toujours une place limitée. Aujourd'hui, l'effet clinique semble un peu plus important pour un extrait de pollens de 5 graminées que pour des préparations à base d'une seule graminée, mais le bénéfice clinique est modeste. Des effets indésirables locaux sont fréquents; des réactions anaphylactiques sont très rares mais la fréquence exacte n'est pas connue. Le coût est élevé et on ne dispose pas d'études comparatives de bonne qualité avec par exemple des préparations par voie sous-cutanée.

Oralair® comprimé sublingual a été introduit en octobre 2011 pour la désensibilisation en cas de rhinite allergique saisonnière provoquée par le pollen de graminées chez l'adulte et l'enfant dès l'âge de 5 ans [voir Folia de novembre 2011]. Une synthèse méthodique et méta-analyse récentes révèlent, en comparaison avec le placebo, une amélioration légère mais statistiquement significative sur un score symptomatique et un score évaluant l'usage d'autres médicaments contre le rhume des foins. Bien que le bénéfice soit un peu plus important avec un extrait allergénique de pollens de 5 graminées qu'avec des préparations à base d'une seule graminée, l'impact clinique de l'effet semble modeste [voir Fiche de transparence « Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins) », mise à jour septembre 2015].

Le bénéfice obtenu avec la désensibilisation sublinguale en comparaison avec le placebo est de moins de 1 point sur un score symptomatique allant de 0 à 18 ou 21 points (différence moyenne standardisée -0,28), et même le bénéfice en termes de recours à des médicaments est faible (différence moyenne standardisée -0,24). Une analyse de sous-groupe montre que le bénéfice obtenu avec un extrait allergénique de pollens de 5 graminées est un peu plus grand que celui obtenu avec l'extrait allergénique de pollens d'une seule graminée. Ainsi, la différence moyenne standardisée sur le score symptomatique pour l'extrait de pollens de 5 graminées est de -0,32 contre -0,22 pour l'extrait allergénique d'une seule graminée. En ce qui concerne le bénéfice quant à l'usage de médicaments, la différence moyenne standardisée est respectivement de -0,32 et -0,15.

Docosanol (Erazaban®): Chapitre 15.1.4.

La place du docosanol, comme celle des autres crèmes antivirales, reste très limitée dans le traitement de l'herpès labial. Le CBIP reste d'avis que le docosanol, tout comme les autres crèmes antivirales, n'est pas un traitement de premier choix dans le traitement de l'herpès labial.

Le docosanol est un antiviral qui peut être utilisé sous forme de crème à 10% dans le traitement des stades précoces d'un herpès labial récurrent (boutons de fièvre) chez les adultes et les adolescents immunocompétents. En termes de cicatrisation, le docosanol n'est pas plus efficace que l'aciclovir en crème et est à peine plus efficace qu'un excipient seul. Depuis 2011, aucune étude de bonne qualité sur la place du docosanol dans le traitement de l'herpès labial n'a été publiée.

Références importantes

Indacatérol

Combinatiëpreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD. Geneesmiddelenbulletin 2016;50:15-21, via <http://genesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd>

Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi: [10.1002/14651858.CD008989.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008989.pub3)

Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R et al. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010139. doi: [10.1002/14651858.CD010139.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010139.pub2)

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015). Via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. Huisarts Wet 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34. doi: [10.1056/NEJMoa1516385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385), met editoriaal: Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. N Engl J Med 2016;374:2284-6 (doi: [10.1056/NEJMe1604444](https://doi.org/10.1056/NEJMe1604444))

Erdostéine

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015), via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. Huisarts Wet 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD001287. doi: [10.1002/14651858.CD001287.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub5)

NICE Clinical Guideline (CG101). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/full-guideline-134519581>

Silodosine

Brasure M, MacDonald R, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk M, Rwasongwa B, Wilt TJ. Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. Comparative Effectiveness Review No. 178. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012- 00161-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC024-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2016. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=2235>

Dénosumab

Black DM en Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2016;374:254-62 (doi: [10.1056/NEJMcp1513724](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724))

EMA Prolia®: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp

EMA Xgeva®: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp; www.afmps.be/sites/default/files/downloads/DHPC%20Prolia%20NL%20-%20website.pdf

Black DM en Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis (Clinical Practice). N Engl J Med 2016;374:254-62 (doi: [10.1056/NEJMcp1513724](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724))

Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-middelen-bij-osteoporose>

Health Canada. Summary Safety Review – Prolia (denosumab) – risk of malignancy (cancer) (2015), via www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/prolia-eng.php

Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. SIGN Guideline n° 142 (maart 2015) via <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/142>

NHG-Standaard Fractuurpreventie (Tweede herziening): Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T et al. Huisarts Wet 2012;55:452-8, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fractuurpreventie-tweede-herziening>

NICE technology appraisal guidance (TA204): denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (oktober 2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204>

Pharma Selecta 2016;32:3-8, via www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2016-20/761-nr-1-geneesmiddelintroducties-uit-2011-opnieuw-onder-de-loep-zonder-scrupules-de-stoffige-zolder-opgeruimd

Gupta A en March L. Treating osteoporosis. Aust Prescr 2016;39:40-6 (doi: [10.18773/austprescr.2016.028](https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.028))

Vaccin contre la rage

Conseil Supérieur de la Santé. Vaccin contre la rage – adultes (Avis 8818). Via www.health.belgium.be/fr/avis-8818-vaccination-rage-adultes

Institut de Médecine Tropicale (IMT). Rage. Via www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/frabi.pdf

Institut scientifique de Santé publique (ISP). Traitement de la rage humaine. Via https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/fr/indexc770.html?page=traitement_de_la_rage_humaine

Institut scientifique de Santé publique (ISP). Dossier: prophylaxie post-exposition contre la rage humaine. Via <https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/fr/uploads/File/PEP-Rage%20201607.pdf>

Extrait allergénique de pollens de 5 graminées à usage sublingual

Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2015;175:1301-9 (doi: [10.1001/jamainternmed.2015.2840](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840))

La Revue Prescrire. Extrait allergénique de pollens: trop d'effets indésirables. La Revue Prescrire 2015; 378: 268

Slovick A, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for treatment of allergic rhinitis. BMJ 2014;349:g6586 (doi: [10.1136/bmj.g6586](https://doi.org/10.1136/bmj.g6586))

Antagonistes de la vitamine K ou anticoagulants oraux directs en cas de fibrillation auriculaire et de thrombose veineuse profonde? Les avis sont divergents

Résumé

Des publications récentes confirment qu'il n'existe que peu de différences entre les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD) en termes d'efficacité, d'innocuité et de rapport bénéfice/risque. La question reste de savoir comment faire un choix entre ces deux classes pour un patient déterminé. Différentes instances faisant autorité ont des avis divergents.

Le CBIP estime que, vu la longue expérience avec les AVK d'une part, et l'absence de monitoring, les incertitudes concernant les éventuels antidotes et le surcoût des AOD d'autre part, les AVK restent le premier choix dans la plupart des cas, certainement lors d'un traitement de longue durée chez des personnes âgées. En cas de traitement de courte durée, par ex. dans le cadre d'une thrombose veineuse profonde, les considérations pratiques peuvent influencer le choix plutôt pour un AOD. Chez les patients dont l'INR est difficile à stabiliser malgré une bonne observance du traitement, ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR, les AOD peuvent également être une alternative, mais il faut être attentif à l'existence d'insuffisance rénale, en particulier avec le dabigatran.

Pendant de nombreuses années, les antagonistes de la vitamine K (les AVK acénocoumarol, phenprocoumone, warfarine) étaient classiquement choisis comme traitement anticoagulant préventif en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire (FA) et, en complément à l'héparine, en cas de thrombose veineuse profonde (TVP). Depuis quelques années, nous disposons toutefois aussi d'anticoagulants oraux qui ne sont pas des AVK (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban): on les désigne sous le nom d'AOD (anticoagulants oraux directs); le terme NACO (*nouveaux anticoagulants oraux*) est de plus en plus abandonné.

Dans les Folia, nous avons déjà abordé à plusieurs reprises la place de ces AOD par rapport aux AVK tels que la warfarine.

- Dans les [Folia de mai 2014](#), sous le titre « Traitement anticoagulant dans la fibrillation auriculaire : antagonistes de la vitamine K ou nouveaux anticoagulants oraux? », nous avons avancé quelques éléments concernant l'efficacité et le risque hémorragique, qui peuvent aider à faire un choix entre ces deux classes. Dans l'abstract, nous mentionnons ce qui suit : « ... Pour ces raisons, nous estimons que les NACO ne doivent pas systématiquement remplacer les AVK et il n'est pas souhaitable de remplacer un traitement par un AVK si celui-ci s'avère efficace et bien toléré. Les NACO

peuvent toutefois être envisagés comme une alternative aux AVK dans certaines situations, par ex. chez les patients chez qui l'INR est difficile à maintenir dans les valeurs thérapeutiques malgré une bonne observance du traitement, ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. On ne dispose pas d'études comparatives entre les différents NACO. » Plus loin dans ce texte des [Folia de mai 2014](#), il est mentionné que de manière générale, les AOD étaient associés à un risque moins élevé d'hémorragies cérébrales mais à un risque plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales par rapport aux AVK.

- Dans les [Folia de janvier 2015](#), dans la rubrique « Nouveautés 2009, état de la question 5 ans plus tard », la place du dabigatran et du rivaroxaban a été discutée. Le résumé est le suivant : « Le CBIP estime que dans la prévention thromboembolique en cas de chirurgie orthopédique et de fibrillation auriculaire non valvulaire, et dans le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, une héparine de bas poids moléculaire et/ou un antagoniste de la vitamine K restent les traitements de premier choix et ne doivent pas être remplacés systématiquement par les nouveaux anticoagulants oraux (NOAC). »

Vu l'utilisation de plus en plus large des AOD, les nouvelles publications à ce sujet et la forte pression promotionnelle, il est opportun de vérifier dans quelle mesure la position du CBIP doit être revue à la lumière de ces nouvelles données. Quelques nouvelles études cliniques randomisées, quelques études de cohorte concernant plus particulièrement le risque hémorragique et plusieurs méta-analyses des études cliniques anciennes et nouvelles, ont été publiées. Ces publications récentes confirment qu'il n'existe que de faibles différences entre les AVK et les AOD en termes d'efficacité, de risque hémorragique et de rapport bénéfice/risque. Entretemps, un antidote du dabigatran a été commercialisé, mais sa valeur exacte n'est pas claire [[voir Folia de mai 2016](#)].

La question essentielle reste de savoir comment choisir, sur base de ces publications et des publications antérieures, entre les deux classes: à qui donner un AVK, à qui un AOD? Ces derniers mois, plusieurs sources faisant autorité se sont prononcées au sujet de cette problématique. En s'appuyant sur les mêmes données, elles parviennent toutefois à des conclusions différentes.

• Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) a publié le 9 janvier 2017 le rapport "Anticoagulation et fibrillation auriculaire" ([KCE Reports 279B](#)).

D'après le KCE, trois types de problèmes se posent lors de l'usage d'anticoagulants dans la fibrillation auriculaire: (1)

Parmi les patients sous anticoagulants, certains n'en retirent aucun bénéfice parce que le risque d'AVC que l'on cherche à éviter est à peu près équivalent, chez eux, au risque d'hémorragie dû au traitement. (2) De nombreux patients reçoivent des doses d'AOD réduites, dont nous ne savons pas si elles sont efficaces. (3) Comme les AOD ne nécessitent plus de prises de sang de contrôle tous les mois, les médecins ne sont plus en mesure de vérifier si leurs patients ont une anticoagulation suffisante. Le KCE appelle donc à la vigilance: il se peut que bon nombre de patients sous AOD ne soient en réalité pas correctement protégés.

Le KCE conclut que les AOD peuvent être un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des paramètres de coagulation stables, ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition que les médecins les prescrivent à une dose appropriée et que les patients observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou biquotidiennes. Le KCE se pose néanmoins la question de savoir si, sur base de ces avantages finalement assez ténus, les 100 millions d'euros supplémentaires que coûtent chaque année les AOD à notre assurance maladie sont-ils réellement dépensés à bon escient.

• Geneesmiddelenbulletin

Le Geneesmiddelenbulletin (*GEBU*), un bulletin pharmaceutique indépendant aux Pays-Bas, a consacré en mars 2016 et avril 2016 des articles approfondis sur les AOD, dans lesquels leurs propriétés et leur place dans la FA et la TVP sont détaillées. Ces articles se terminent par une rubrique « Positionnement » que les auteurs résumant comme suit: « En résumé, on peut dire, en s'appuyant sur les études abordées ici, qu'il n'est pas indiqué de prescrire les anticoagulants oraux directs comme premier choix et qu'il convient d'attendre d'avoir davantage de données concernant le rapport efficacité / effets indésirables. Dans tous les cas, il ne faut pas changer de traitement chez les patients qui sont stables sous dérivés coumariniques. Les études publiées à l'heure actuelle ne justifient pas une place de premier plan dans les directives, certainement pas tant que l'on ne dispose pas d'études sur l'innocuité à plus long terme. »

• Nederlands Huisartsengenootschap – avis sur les anticoagulants

Le Nederlands Huisartsengenootschap (*NHG*) a publié son avis à ce sujet le 31 août 2016, sous l'intitulé: «*Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig* » (« Dérivés coumariniques et AOD désormais équivalents »). Le mot « désormais » renvoie au fait que dans le « NHG-standaard » de 2013, la warfarine était privilégiée, et ce sur base de considérations qui avaient aussi été mentionnées dans les Folia de mai 2014. Dans la rubrique « Recommandations » de la NHG, il est affirmé: « En s'appuyant sur les données disponibles en termes d'efficacité, d'innocuité et de facilité d'utilisation, la NHG est d'avis que les AOD peuvent désormais être considérés comme une alternative équivalente aux dérivés coumariniques chez la plupart des patients dans les indications de fibrillation auriculaire non valvulaire et de

thrombose veineuse profonde. La prudence reste de mise en cas de fonction rénale réduite et chez les personnes âgées en raison du risque d'hémorragies gastro-intestinales, notamment chez celles ayant des antécédents de telles hémorragies. La prudence est également de mise chez les patients présentant une comorbidité importante ou utilisant de nombreux autres médicaments, les AOD étant moins bien documentés chez ces patients ».

• ESC [European Society of Cardiology] Guidelines for the management of atrial fibrillation

Ces directives ont été publiées le 1 septembre 2016. Dans ce document qui repose sur les mêmes données que celles utilisées par GEBU et NHG, dans la rubrique 16 « *To do and not to do messages from the Guidelines* », la préférence est clairement accordée aux AOD: « *Lorsqu'un traitement anticoagulant oral est instauré chez un patient atteint de FA qui entre en ligne de compte pour un anticoagulant oral non antagoniste de la vitamine K (apixaban, dabigatran, édoxaban ou rifaroxaban), il est recommandé de privilégier un AOD par rapport à un antagoniste de la vitamine K.* ». Ces directives ne traitent pas de la thrombose veineuse profonde.

• Antithrombotic Therapy for VTE [Venous Thromboembolism] Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report (2016)

Par rapport à l'édition précédente, cette directive de l'*American College of Chest Physicians* mentionne dans la « *Recommendation 2* » que les AOD sont à privilégier par rapport aux AVK dans la TVP: « *Chez les patients atteints d'une TVP de la jambe ou d'une embolie pulmonaire, en dehors d'un cancer, nous suggérons d'utiliser comme traitement anticoagulant à long terme (trois premiers mois), le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'édoxaban plutôt qu'un traitement par AVK.* »

Avis actuel du CBIP

En s'appuyant sur les données et les commentaires anciens et récents, le CBIP maintient dans les grandes lignes son avis de 2014 concernant la FA et la TVP.

- Le CBIP reste d'avis que les AOD ne doivent pas systématiquement remplacer les AVK et qu'il n'est pas souhaitable de remplacer un traitement par un AVK si celui-ci est efficace et bien toléré.
- Chez un patient chez qui un traitement anticoagulant est instauré pour une longue période, comme dans le cadre de la fibrillation auriculaire, le CBIP est toujours d'avis qu'un AVK est à privilégier, en particulier chez les personnes âgées qui présentent souvent une fonction rénale réduite et une comorbidité.
- Lors d'un traitement de courte durée, comme par exemple dans le cadre d'une thrombose veineuse profonde, les considérations pratiques peuvent influencer le choix plutôt pour un AOD.
- Chez les patients chez qui l'INR est difficile à maintenir malgré une bonne observance du traitement, ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de

l'INR, les AOD peuvent aussi être une alternative aux AVK.

- Malgré les données rassurantes quant à l'innocuité des AOD, il faut tenir compte de certains inconvénients: l'absence de monitoring des AOD, l'incertitude en ce qui concerne les antidotes potentiels et l'expérience moins longue qu'avec les AVK; de plus, la différence de coût est importante, comme le souligne le KCE.
- Dans des études cliniques, un risque moins élevé d'hémorragies cérébrales a été retrouvé avec les AOD par rapport aux AVK. L'incidence des hémorragies cérébrales est toutefois faible en chiffres absolus, et dans les études, il s'agissait de patients sélectionnés; par contre les hémorragies gastro-intestinales surviennent en général plus fréquemment avec les AOD. Il est dès lors difficile de déterminer quel est le meilleur choix pour un patient déterminé en pratique journalière.
- Le CBIP partage le constat du KCE que, du moins en cas de FA, une proportion substantielle des patients belges reçoivent, en pratique courante, une dose d'AOD inférieure à celles dont l'efficacité a été démontrée dans les essais cliniques. Or, il n'existe pas de preuves que ces doses réduites protègent aussi efficacement tous ces patients que les AVK. Ceci pose également un autre problème car, comme il n'y a pas de prises de sang de contrôle, le médecin n'est pas en mesure de vérifier que son patient reçoit une dose efficace. Il se peut donc que bon nombre de patients sous AOD ne soient en réalité pas suffisamment protégés. De plus, en raison du mode d'action des AOD, toute interruption (même courte) du traitement peut suffire à faire remonter le risque de thrombose, ce qui n'est pas le cas avec les AVK. Enfin, comme souligné dans le rapport du KCE, on ne connaît pas encore les effets à long terme des AOD, alors que ces médicaments doivent en principe être pris jusqu'à la fin de la vie.
- Pour tous les anticoagulants, il faut être attentif à un certain nombre de situations à risque, en particulier l'âge avancé, une comorbidité importante et des antécédents

d'hémorragie, et pour les AOD en particulier, aussi à l'insuffisance rénale (surtout pour le dabigatran).

Le tableau ci-dessous, repris de l'avis de la NHG, compare les avantages et les inconvénients des AVK et des AOD.

	Avantages	Inconvénients
AVK	<ul style="list-style-type: none">- Expérience depuis de nombreuses années, l'efficacité étant prouvée, même chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale.- Des contrôles de l'INR permettent de surveiller l'observance thérapeutique.	<ul style="list-style-type: none">- Nombreuses interactions, avec difficulté (parfois) de maintenir l'INR dans les valeurs thérapeutiques.- Le patient est dépendant des contrôles de l'INR.
AOD	<ul style="list-style-type: none">- Aussi efficaces que les AVK dans la prévention des accidents thrombotiques.- Posologie fixe, ce qui rend les contrôles de l'INR superflus.- Tendance générale dans les études à moins d'hémorragies cérébrales qu'avec les dérivés coumariniques, même dans les sous-groupes.	<ul style="list-style-type: none">- Peu de preuves chez les personnes âgées vulnérables.- Observance thérapeutique plus difficile à surveiller.- Augmentation des hémorragies gastro-intestinales chez les personnes âgées, en comparaison avec les AVK.

Références

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Anticoagulation et fibrillation auriculaire. [KCE Reports 279B](#)

Direct werkende orale anticoagulantia. Geneesmiddelenbulletin 2016; 50:28-34 en 41-50

NHG-Standpunt Anticoagulantia: Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. Huisarts & Wetenschap 2016; 59: 406-9

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2016;37:2893-962

Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016;149:315-52

Commentaire : liraglutide dans le traitement de l'obésité

La spécialité Saxenda®, à base de liraglutide, utilisée dans le traitement de l'obésité a été annoncée dans les [Informations récentes de juin 2016](#). Il y est mentionné : « Dans les études cliniques, le liraglutide a entraîné une légère perte de poids (en moyenne 5% après un an) ». Cette information provient de l'analyse de quatre études par *La Revue Prescrire* 2016;35:486-90]. La firme nous a fait remarquer que dans la plus grande étude avec un suivi d'un an (*SCALE Obesity and Prediabetes*, le traitement par le liraglutide aboutissait à une perte de poids d'environ 8%

après un an. Ceci correspond à une perte de poids supplémentaire de 5,6 kg par rapport au placebo. Cette étude a aussi été discutée dans la mise à jour des Fiches de transparence qui est parue dans les [Folia de juin 2016](#). Même en se basant uniquement sur cette plus grande étude, le CBIP reste d'avis que la place du liraglutide dans la prise en charge de l'obésité est limitée vu la reprise de poids progressive à l'arrêt du traitement et les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme du liraglutide.

Informations récentes décembre 2016



Nouvelles spécialités

- bisoprolol + périndopril
- albutrepenonacog alfa
- linaclotide
- dapagliflozine + metformine
- palipéridone
- emtricitabine + ténofovir
- osimértinib
- céritinib
- panobinostat
- phénylbutyrate de sodium



Suppressions:

- lacidipine

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

Nouvelles spécialités

- Une association fixe de **bisoprolol + périndopril** (**Bipressil**®; chapitre 1.1.4.) est disponible sous 4 dosages différents : 5 mg/5mg, 5 mg/10 mg, 10mg/5 mg et 10 mg/10 mg pour le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronarienne stable (chez les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) ; les formes à base de bisoprolol + périndopril 5 mg/5 mg et 10 mg/5 mg ont également pour indication le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique gauche avec diminution de la fraction d'éjection. La posologie est de 1 comprimé 1 x par jour. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont ceux des β -bloquants (voir 1.5.) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir 1.7.1.).

Avis pour la pratique

L'avantage d'une telle association en termes d'observance thérapeutique doit être mis en balance avec les possibilités plus limitées d'adaptation de la posologie et le risque d'erreurs par confusion dans les dosages des différents composants.

- **L'albutrepenonacog alfa** (**Idelvion**®▼; chapitre 2.2.1.) est un facteur IX de coagulation biosynthétique dont la demi-vie est prolongée par fusion à de l'albumine recombinée. L'albutrepenonacog alfa a pour indication le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B. Il s'agit d'un médicament orphelin.

- Le **linaclotide** (**Constella**®▼; chapitre 3.5.6.) est un peptide structurellement proche de certaines endotoxines bactériennes qui exerce un effet laxatif. Le linaclotide a pour indication le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation. Il est administré par voie orale à raison d'une gélule une fois par jour. Les principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée, parfois sévère et prolongée. Comme tous les laxatifs, le linaclotide est contre-indiqué en cas de suspicion d'occlusion ou de perforation intestinale, ou de mégacolon toxique.

Dans les études cliniques d'une durée de 3 mois et de 6 mois, le linaclotide est apparu plus efficace qu'un placebo sur les douleurs abdominales (amélioration $\geq 30\%$ du score de douleur) et le transit intestinal (augmentation d'au moins 1 épisode de défécation spontanée par semaine) durant au moins la moitié de la durée du traitement chez environ 1/3 des patients. Environ 5% des patients ont arrêté le traitement en raison d'une diarrhée.

Avis pour la pratique

Bien que ces résultats soient statistiquement significatifs, on peut se demander quel est leur impact clinique. De plus, l'efficacité et l'innocuité à long terme du linaclotide ne sont pas connues. Vu son efficacité limitée, son coût élevé et l'absence de données comparatives avec d'autres laxatifs, le linaclotide n'est pas un traitement de premier choix.¹ [En ce qui concerne le traitement de l'intestin irritable, voir [Folia de novembre 2009](#)].

- **Xigduo**®▼ (chapitre 5.1.10.) est une association fixe de **dapagliflozine** (une gliflozine, voir chapitre 5.1.9.) et de **metformine** (voir chapitre 5.1.2.) qui a pour indication le traitement du diabète de type 2 en cas de contrôle insuffisant avec la metformine seule ou en association à d'autres antidiabétiques. Xigduo® est disponible sous deux dosages différents : 5 mg/850 mg et 5 mg/1000 mg. La posologie est de un comprimé deux fois par jour. Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières sont ceux des principes actifs. La metformine est le médicament de premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2, mais il n'est pas prouvé qu'une gliflozine soit supérieure aux autres antidiabétiques lorsqu'un deuxième antidiabétique s'avère nécessaire. L'avantage d'une telle association fixe en termes d'observance thérapeutique doit être mis en balance avec les possibilités plus limitées d'adaptation de la posologie.²

- **Trevicta**®(palipéridone ; chapitre 10.2.4.) est une spécialité à base de palipéridone sous forme de suspension injectable à libération prolongée pour administration intramusculaire *trimestrielle* dans le traitement d'entretien de la schizophrénie. La palipéridone était déjà disponible sous forme d'une suspension injectable à libération prolongée pour administration *mensuelle* (Xeplion®). La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone et présente le même rapport bénéfice/risque. Une telle administration trimestrielle peut présenter des avantages en termes d'observance thérapeutique mais elle limite les

possibilités d'adaptation de la posologie et ne stimule pas un suivi médical régulier.

- **Descovy**®▼ (chapitre 11.4.3.1.4.) est une association fixe d'**emtricitabine** + **ténofovir**, deux inhibiteurs de la transcriptase réverse déjà disponibles en monothérapie et en association pour le traitement de l'infection au VIH. Dans cette nouvelle association, le ténofovir est présent sous forme d'une nouvelle formulation (ténofovir alafénamide, TAF) utilisée à plus faible dose, avec un risque moindre d'effets indésirables notamment au niveau rénal et osseux.

- L'**osimertinib** (**Tagrisso**®▼; chapitre 13.7.), un inhibiteur de la tyrosine kinase EGFR (*epidermal growth factor receptor*), a pour indication le traitement de certaines formes de cancer avancé du poumon non à petites cellules. Les principaux effets indésirables de l'osimertinib sont : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes, atteinte pulmonaire interstitielle, rash, prurit, stomatite. L'osimertinib est un substrat de la P-gp.

- Le **céritinib** (**Zykadia**®▼; chapitre 13.7.), un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), a pour indication le traitement de certaines formes de cancer avancé du poumon non à petites cellules. Les principaux effets indésirables du céritinib sont : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes, hépatotoxicité, atteinte pulmonaire interstitielle, troubles visuels, rash, hyperglycémie, pancréatite. Le céritinib est un substrat de la P-gp et un inhibiteur du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp.³

- Le **panobinostat** (**Farydak**®▼; chapitre 13.8.), un inhibiteur des histones déacétylases, a pour indication le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire à d'autres traitements. Il n'est pas prouvé que ce traitement de 3 ligne prolonge la survie et il est associé à de nombreux effets indésirables graves au niveau hématologique, digestif, cardiaque, rénal et hépatique. Le panobinostat est

un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2D6. Il s'agit d'un médicament orphelin.⁴

- Le **phénylbutyrate de sodium** (**Ammonaps**®; chapitre 20.3.) est une prodrogue du phénylacétate qui permet d'éliminer une partie de l'excès d'azote en cas de déficits enzymatiques de la synthèse de l'urée. Le phénylbutyrate de sodium était déjà utilisé auparavant en magistrale dans cette indication. Le phénylbutyrate de sodium exerce un effet favorable en termes de mortalité, mais son effet est modeste en ce qui concerne la prévention des crises d'encéphalopathie, le déficit intellectuel et le retard psychomoteur.⁵

Suppressions

- La spécialité **Motens**® à base de **lacidipine** (chapitre 1.6.1.), une dihydropyridine qui était utilisée dans le traitement de l'hypertension, est retirée du marché.

Références

1 Linaclotide for constipation-predominant IBS. DTB 2013; 51:129-132 (doi: 10.1136/dtb.2013.11.0218)

Linaclotide (Linzess) contre la constipation. La Lettre Médicale 2012; 36:67-8

Linaclotide (Constella®), un dérivé d'entérotoxine bactérienne à effet laxatif, sans plus. La Revue Prescrire 2014; 34: 486-9;

Linaclotide; eindelijk een werkzaam middel bij het prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie? Pharma selecta 2012; 29: 42-4

2 Invokamet et Xigduo XR- Deux nouvelles associations pour traiter le diabète de type 2. La Lettre Médicale 2015; 38: 100-101

3 Céritinib (Zykadia®) contre le cancer du poumon non à petites cellules. La Lettre Médicale 2014; 38:38-9;

Céritinib (Zykadia®) et cancer du poumon non à petites cellules. La Revue Prescrire 2016; 36:252

4 Panobinostat (Farydak®). Myélome multiple: trop toxique! La Revue Prescrire 2016; 36:413-4

5 Phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®). Utile contre les troubles de la synthèse de l'urée par déficience enzymatique. La Revue Prescrire 2001; 21:107-11

Diminution de l'efficacité de la contraception hormonale d'urgence par les inducteurs enzymatiques

Dans le cadre de la contraception hormonale d'urgence, on utilise le progestatif lévonorgestrel ou l'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone. Le lévonorgestrel doit être pris dans les 72 heures qui suivent le rapport sexuel non protégé, l'ulipristal dans les 5 jours. L'efficacité du lévonorgestrel et de l'ulipristal peut toutefois être diminuée par interactions avec des médicaments qui diminuent leurs concentrations plasmatiques. Dans ces cas, il est nécessaire d'adapter les mesures de contraception d'urgence. Les médicaments en question sont les inducteurs du CYP3A4 et le ritonavir.

- Les inducteurs du CYP3A4 pour lesquels on s'attend à une interaction cliniquement significative sont le dabrafénib, l'enzalutamide, le millepertuis, la rifampicine, et certains antiépileptiques tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, et la primidone, mais des inducteurs moins puissants peuvent aussi avoir un impact (voir [Tableau Ic dans Intro.6.3.](#)).
- Le ritonavir, à côté de son effet inhibiteur sur le CYP3A4, a également un effet inducteur sur la glucuronosyltransférase, une enzyme également impliquée dans le métabolisme du lévonorgestrel. Une diminution des concentrations plasmatiques du lévonorgestrel est de ce fait à prévoir. Le mécanisme d'interaction entre le ritonavir et l'ulipristal n'est pas claire; selon le RCP de EllaOne® (ulipristal), lors d'une utilisation prolongée du ritonavir, on observe un effet inducteur sur le CYP3A4, mais un tel effet n'est pas mentionné dans nos sources relatives aux interactions médicamenteuses.

Mesures de contraception d'urgence chez les femmes utilisant ou ayant utilisé, au cours des 4 semaines précédentes, un inducteur enzymatique

Lévonorgestrel

- Il est préférable de ne pas avoir recours au lévonorgestrel, et la mise en place d'un dispositif intra-utérin cuivré (DIU cuivré) constitue le traitement de premier choix. Ce dispositif peut être placé jusqu'à 5 jours suivant le rapport sexuel non protégé.
- Si la mise en place d'un DIU cuivré n'est pas réalisable ou contre-indiquée (par exemple en présence d'une MST), il est recommandé de doubler la dose de lévonorgestrel (3 mg en une fois au lieu de 1,5 mg, endéans les 72 heures suivant le rapport sexuel non protégé).

Ulipristal

L'ulipristal n'est pas non plus recommandé et la mise en place d'un DIU cuivré constitue ici aussi le traitement de premier choix. Doubler la dose d'ulipristal n'est pas indiqué.

Quelques références

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS : [Contraception hormonale d'urgence contenant du lévonorgestrel \(Postinor, Levodonna, Norlevo\)](#) : nouvelle recommandation pour les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques hépatiques. Communication directe aux professionnels de la santé. 12/07/2016.

https://www.afmps.be/sites/default/files/dhpc_levonorgestrel_fr_-_website.pdf

Clinical Effectiveness Unit, FSRH of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Drug interactions with hormonal contraception, 2012.

<http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-guidance-drug-interactions-with-hormonal-contraception-jan/>

Martindale (version électronique consultée dernièrement le 22/09/2016)

Stockley's drug interactions (version électronique consultée dernièrement le 22/09/2016)

RCP EllaOne®

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique (*Belgisch Centrum voor Farmacotheapeutische 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.