FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2020

ACTUALITÉS

Ce mois ci dans les Folia

COVID-19: l'initiation précoce d'hydroxychloroquine chez des patients ambulatoires n'avait aucun impact sur l'évolution des symptômes

Suppression depuis le 1er juillet 2020 du "supplément au ticket modérateur" appliqué à certaines spécialités

FOCUS

Traitement de fond de l'asthme

Cet article fait le point sur le traitement de fond de l'asthme sur base des recommandations GINA, et propose quelques réflexions concernant la prise en charge de l'asthme léger et la stratégie SMART.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- trifarotène (Aklief®▼)
- Mama Natura® Dento

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- estradiol + cyprotérone (Climen®)
- fer + acide folique (Gestiferrol®)
- lactitol (Importal®)
- nicotinamide (Ucemine PP®)

Autres modifications

- érythromycine sirop (Erythrocine®)
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

PHARMACOVIGILANCE

Pharmacovigilance : la notification spontanée d'effets indésirables

Lorsqu'un médicament est mis sur le marché, son profil d'innocuité n'est pas complètement connu. C'est pourquoi la pharmacovigilance est importante. On explique dans cet article pourquoi un système de notification spontanée reste important pour générer des signaux d'effets indésirables, quels sont les effets les plus importants à notifier, comment notifier et qui peut notifier.

Actualités

Ce mois ci dans les Folia

Dans le rapport du *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2019, le traitement de l'asthme léger a été révisé. Ce numéro des Folia vous propose une mise à jour sur le traitement de fond de l'asthme, basée sur les recommandations du GINA, avec analyse des différentes étapes, ainsi que quelques réflexions concernant la prise en charge proposée pour l'asthme léger et la stratégie SMART.

Nous rappelons dans ce numéro l'importance de notifier tout effet indésirable suspecté d'un médicament au Centre belge de pharmacovigilance (qui fait partie de l'Agence belge des médicaments, l'AFMPS). Un outil de notification en ligne est mis à disposition dans ce but sur le site Web de l'AFMPS.

Nous signalons la suppression par l'INAMI, depuis de 1er juillet 2020, du supplément au ticket modérateur qui était appliqué à certaines specialités.

Nous rapportons la conclusion d'une étude récente qui ne montre pas d'efficacité de l'hydroxychloroquine chez des patients adultes, ambulatoires, non gravement malades, présentant des symptômes récents de COVID-19. Cette étude s'ajoute aux autres études randomisées publiées précédemment (et révisées par des pairs), présentant toutes des résultats négatifs, avec toutefois certaines limites méthodologiques. Pour rester informé(e) de nos articles sur le COVID-19: voir la page sur notre site Web regroupant tous les articles à ce sujet.

Focus

Traitement de fond de l'asthme

Revue de littérature jusque mai 2020
Un glossaire est repris en fin de texte.

- Cet article fait le point sur le traitement de fond de l'asthme, et accorde une attention particulière aux modifications importantes apportées dans la recommandation *GINA* (*Global Initiative for Asthma* de 2019, mise à jour en 2020).

Points d'attention

- Avant toute majoration de traitement, il faut s'assurer que le patient prend correctement ses médicaments, qu'il utilise adéquatement son dispositif à inhaler et qu'il n'est pas exposé à des facteurs d'aggravation.
- Dans l'asthme, un β_2-mimétique à longue durée d'action (*long-acting β_2-agonist* : LABA) ne peut jamais être donné sans CSI.
- Après plusieurs mois de stabilisation, une réduction du traitement (*step-down*) peut être envisagée.
- **Étape 1** : en cas de symptômes occasionnels sans facteurs de risque d'exacerbations, *GINA* préconise, à partir de l'âge de 12 ans, de donner d'emblée un « CSI + formotérol » *à la demande*, et déconseille l'utilisation des SABA *à la demande* (ils restent le 1er choix chez les enfants de moins de 12 ans). Le CBIP estime que les SABA restent le 1er choix quel que soit l'âge et que cette recommandation, trop peu étayée, est prématurée. Aucune étude n'a à l'heure actuelle comparé un « CSI + formotérol » *à la demande* versus SABA dans ce groupe de patients.
- **Étape 2** : en présence de facteurs de risque d'exacerbations, un *traitement continu* par CSI à faible dose doit être initié (+ SABA *à la demande*). *GINA* propose comme option chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans un « CSI + formotérol »*à la demande* uniquement. Cependant, avec une telle association, le contrôle des symptômes est moins bon qu'avec un CSI à faible dose *en continu* et un SABA *à la demande*.
- **Étape 3** : chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, en cas d'efficacité insuffisante, une association « CSI + LABA » à faible dose *en continu* est préconisée (+ SABA *à la demande*). L'alternative est une stratégie « SMART » (*Single Maintenance And Rescue Therapy*) à faible dose consistant en l'utilisation d'un « CSI + formotérol » à la fois comme *traitement en continu et à la demande*. La place ici d'un anticholinergique à longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonist* : LAMA) n'est pas claire. Il pourrait être une option si un LABA est contre-indiqué. Chez l'enfant de moins de 12 ans, le premier choix est un CSI à dose moyenne *en continu* + un SABA à *la demande*.
- **Étape 4** : à partir de l'âge de 6 ans, en cas d'efficacité insuffisante, on peut proposer une dose moyenne de « CSI + LABA »*en continu* + un SABA *à la demande*. Une stratégie SMART à dose moyenne est une option, sauf pour les enfants de moins de 12 ans. L'avantage d'une trithérapie (CSI + LABA + LAMA) n'est toujours pas clair. Les enfants de moins de 6 ans doivent être référés au spécialiste.
- **Étape 5** : un avis spécialisé est conseillé pour envisager des traitements adjuvants : anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides. La balance bénéfice-risque de ces options n'est pas toujours clairement établie.
- Pour la prise en charge des **exacerbations**, nous renvoyons au chapitre 4.1. du Répertoire.

Diagnostic et évaluation de la sévérité de l'asthme

- L'asthme est une maladie hétérogène, définie par une histoire de symptômes respiratoires variables et réversibles dans le temps tels que wheezing, dyspnée, oppression thoracique et/ou toux. Des exacerbations peuvent survenir, ainsi qu'une limitation du flux respiratoire qui peut devenir permanente.
- Le diagnostic repose sur l'anamnèse et la mesure de la fonction pulmonaire par des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Ces mesures sont essentielles à réaliser puisqu'aussi bien le sous que le sur-diagnostic sont fréquents si on ne se base que sur les symptômes[1].
- L'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans est difficile à diagnostiquer, notamment parce que les EFR ne sont pas réalisables chez de si jeunes enfants. De plus, beaucoup de jeunes enfants présentent des épisodes de wheezing, particulièrement lors d'infections virales des voies respiratoires supérieures (voir Folia février 2017).
- **L'évaluation de la sévérité de l'asthme** ne peut se faire qu'a posteriori par le niveau de traitement ayant dû être mis en place pour contrôler les symptômes et les exacerbations.
- Des critères symptomatiques et éventuellement la mesure de la fonction pulmonaire permettent d'évaluer si l'**asthme est contrôlé**.
- Il est important d'identifier les **facteurs de risque d'exacerbations**, même en cas de symptômes occasionnels, afin d'en limiter la survenue et le risque de décès (voir *Étape 2*).

Traitement de fond par étapes

Introduction

- Cet article aborde le traitement de fond de l'asthme, sur base principalement de *GINA* (voir rapport complet GINA 2020), complété par une analyse des publications récentes à ce sujet.
- Le traitement de l'asthme léger en particulier a fait l'objet de changements importants dans les recommandations *GINA*.
- Pour plus d'informations concernant les effets indésirables, interactions, précautions particulières et les critères de remboursement des médicaments de l'asthme, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 4.1. Asthme et BPCO.

Principes généraux

- Le traitement de fond de l'asthme vise à limiter les symptômes, les exacerbations et la détérioration de la fonction pulmonaire tout en minimisant le risque d'effets indésirables.
- La base du traitement reste l'approche non médicamenteuse : arrêt du tabagisme (y compris passif), maintenir un poids sain, pratiquer une activité physique, éviter les facteurs déclenchants.
- Une approche médicamenteuse par étapes est conseillée. Cependant, il est nécessaire de prendre aussi en compte le mode de présentation initial de l'asthme (s'il est d'emblée sévère par exemple) et les préférences du patient afin d'obtenir une observance thérapeutique optimale.
- En cas de mauvais contrôle des symptômes, ou d'exacerbations, et avant tout passage à une étape supérieure, il est important de s'assurer que le patient suit correctement son traitement, qu'il n'est pas exposé à des éléments déclencheurs (tabac, allergènes…), et qu'il utilise correctement ses médicaments à inhaler (voir aussi films d'instruction de la Société Belge de Pneumologie). L'éducation du patient à l'utilisation de son traitement à inhaler peut aussi être dispensée par le pharmacien, sans nécessité de prescription médicale. Cet accompagnement est gratuit pour le patient, et le pharmacien reçoit une rémunération ("l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments", BUM, voir site INAMI).
- Chez les jeunes enfants et les personnes âgées, l'usage d'un aérosol-doseur + chambre d'expansion (+ masque jusque l'âge de 3 ans) est fortement conseillé et est nettement préférable à la nébulisation (voir Folia février 2017).
- Lors d'une adaptation de traitement, une amélioration est en général rapidement constatée, mais il est conseillé d'attendre 2-3 mois pour évaluer l'efficacité de la stratégie.
- En cas d'asthme bien contrôlé pendant 3 mois, et si la fonction pulmonaire est stable, un *step-down* peut être envisagé (retour à l'étape antérieure). Les CSI restent la base du traitement et doivent être maintenus, à la plus petite dose efficace.
- Dans l'asthme, un LABA ne peut jamais être donné sans CSI.

Étape 1 : symptômes moins de 2 fois par mois sans facteur de risque d'exacerbation

Pour les patients à partir de 12 ans présentant des symptômes moins de 2 fois par mois sans facteurs de risque d'exacerbations, *GINA* déconseille maintenant un SABA *à la demande* et propose de donner d'emblée une faible dose de « CSI + formotérol » *à la demande*.
Le CBIP estime que cette recommandation est prématurée, aucune étude n'ayant à l'heure actuelle évalué un « CSI + formotérol » *à la demande* versus SABA *à la demande* dans ce groupe de patients. Il semble raisonnable de garder pour l'instant la prise de SABA *à la demande* comme 1er choix pour les patients à l'étape 1, quel que soit l'âge.
Pour les enfants de moins de 12 ans, un SABA à la demande reste la base du traitement.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

- Les patients présentant des symptômes moins de 2 fois par mois, sans facteurs de risque d'exacerbations, peuvent recevoir uniquement un traitement à la demande.
- La recommandation *GINA 2019* a bouleversé les bases du traitement de l'asthme léger, établi depuis des décennies, en déconseillant maintenant les SABA *à la demande* chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. Son premier choix est une faible de dose de « CSI + formotérol » *à la demande*. Le formotérol est le seul LABA qui peut être utilisé à la demande : son délai d'action est de 1 à 3 minutes, contre 10 à 20 minutes pour les autres LABA ayant l'asthme comme indication.

Commentaire du CBIP

- Il existe des patients sans facteurs de risque d'exacerbations qui peuvent être suffisamment contrôlés à long terme avec uniquement un SABA *à la demande*. Il ne semble pas justifié d'exposer ces patients au risque d'effets indésirables des CSI.
- De plus, il n'existe pas d'études comparant les deux stratégies de traitement (« CSI + formotérol » versus SABA) pour les patients à l'étape 1. Pour appuyer sa proposition, *GINA* se base sur des études réalisées chez des patients correspondant à l'étape 2 de traitement où un CSI en continu est indiqué. Des études comparant l'efficacité et la sécurité de ces 2 propositions de traitement sont nécessaires.
- Le coût de ces associations « CSI + formotérol » est plus élevé que celui d'un SABA.
- La *British Thoracic Association* (BTS), le *National Institute for Clinical Excellence* anglais (NICE) et *La Revue Prescrire* dans leurs recommandations de 2019 et 2020 pour l'asthme, gardent également les SABA en étape 1 comme traitement à la demande[2-4].

Enfants de moins de 12 ans

Chez les enfants de moins de 12 ans, un SABA à la demande reste la base du traitement.

Étape 2: symptômes moins de 2 fois par mois avec facteurs de risque d'exacerbations

Pour les patients à partir de 12 ans présentant des symptômes moins de deux fois par mois avec des facteurs de risque d'exacerbations, un CSI doit être initié. *GINA* propose 2 options de traitement : un CSI à faible dose *en continu* + un SABA *à la demande*, ou une faible dose de « CSI + formotérol » *à la demande*.
Pour les enfants de moins de 12 ans, le traitement de choix reste un CSI à faible dose *en continu* + un SABA *à la demande*.
Le CBIP estime que le premier choix de traitement à l'étape 2, quel que soit l'âge, reste un CSI à faible dose *en continu* + un SABA *à la demande*. Dans les études, le contrôle des symptômes avec un CSI *en continu* + un SABA *à la demande* est meilleur. Les données concernant les « CSI + formotérol » *à la demande*, bien qu'intéressantes sur le risque d'exacerbations, doivent être confirmées.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

- Les patients éligibles pour l'étape 2 sont des patients avec un asthme léger, mais à risque d'exacerbations.
- *GINA* rappelle que les CSI devraient être la base du traitement pour ces patients. Cependant, dans la pratique, on constate une mauvaise observance du traitement continu par CSI chez les patients avec des symptômes peu fréquents, ce qui augmente leur risque d'exacerbation. L'observance du traitement continu par CSI pour ces patients est estimée à 25-35%[5].
- Pour les adultes et adolescents à partir de 12 ans, *GINA* propose comme premier choix une faible dose de
  - CSI *en continu* + un SABA *à la demande* ou
  - un « CSI + formotérol » *à la demande*.
- Cette recommandation est basée sur plusieurs études parues en 2018 et 2019.

Commentaire du CBIP

Le CBIP estime que le premier choix de traitement à l'étape 2 reste pour l'instant un CSI à faible dose *en continu* et un SABA *à la demande*. La prise de « CSI + formotérol » *à la demande* est une option.

- L'observance du traitement pour la prévention des exacerbations est un problème important. Il est effectivement essentiel que les patients à risque d'exacerbations soient traités par CSI. C'est une tâche essentielle pour les médecins et les pharmaciens.
- Les données disponibles chez des patients présentant un asthme léger à risque d'exacerbations sont ambivalentes. Elles montrent que la prise d'un « CSI + formotérol » *à la demande* est aussi efficace que la prise de CSI *en continu* sur le risque d'exacerbations (et plus efficace selon une étude), mais moins efficace sur le contrôle des symptômes.

De plus, nous ne connaissons pas, à l'heure actuelle, l'impact d'une administration moindre de CSI. On peut espérer limiter ainsi leurs effets indésirables, mais avec le risque de perdre une partie du bénéfice de la prise en continu qui a pour but de contrôler l'inflammation et l'évolution de l'asthme, et limiter le risque de décès.

Enfants de moins de 12 ans

Pour les enfants de moins de 12 ans, le traitement de choix reste un CSI à faible dose *en continu* + un SABA *à la demande*.

Antagonistes des récepteurs des leukotriènes

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTRA) ne sont pas un premier choix dans le traitement de l'asthme : en monothérapie, les CSI sont supérieurs. Ils peuvent être une alternative en cas d'effets indésirables des CSI[14].

Étape 3: contrôle insuffisant sous faible dose de CSI en continu ou faible dose d'un « CSI + formotérol » à la demande

Pour les patients à partir de 12 ans insuffisamment contrôlés avec une faible dose de CSI *en continu* ou une faible dose d'un « CSI + formotérol » *à la demande*, *GINA* propose soit une faible dose de « CSI + LABA » *en continu* et un SABA *à la demande*, soit une stratégie SMART : un « CSI + formotérol » à faible dose, à la fois comme *traitement continu et à la demande*. Le CBIP estime que les deux stratégies peuvent être proposées. La stratégie SMART semble apporter une légère plus-value sur le risque d'exacerbations.
Chez les enfants de 6 à 11 ans, *GINA* propose soit un CSI à dose moyenne *en continu*, soit un « CSI + LABA » *en continu*. Le traitement *à la demande* reste un SABA. Le CBIP estime que, pour l'instant, le 1er choix reste une dose moyenne de CSI *en continu*. La place des LABA chez l'enfant n'est pas établie. En ajout à un CSI, ils ne semblent pas apporter de plus-value par rapport au CSI seul.
Chez l'enfant de moins de 6 ans, la dose de CSI *en continu* peut être doublée (avec un SABA *à la demande)*, mais un avis spécialisé est conseillé.
Pour certains patients, une désensibilisation peut être envisagée (voir traitements adjuvants en fin d'article).

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, *GINA* propose

- Une faible dose d'un « CSI + LABA » *en continu* et un SABA *à la demande*
- Ou une stratégie SMART (ou MART) qui consiste en la prise d'un « CSI + formotérol » à la fois comme *traitement continu et à la demande* à faible dose.

Commentaire du CBIP

Les deux stratégies de traitement proposées par *GINA* sont efficaces. Il semble, selon des données de haute qualité, qu'une stratégie SMART apporte une légère plus-value par rapport à l'utilisation d'un « CSI + LABA » *en continu* (et un SABA *à la demande*) pour la prévention des exacerbations. Il n'y a pas de données sur le contrôle des symptômes.

Place du tiotropium

En cas de contre-indications aux LABA, *GINA* propose de donner une dose moyenne de CSI plutôt que d'ajouter du tiotropium.

Commentaire du CBIP

Le tiotropium semble aussi efficace que le doublement de la dose de CSI ou qu'un LABA pour prévenir les exacerbations. Il pourrait être une option chez les patients qui ne peuvent pas prendre de LABA[19-21].

Enfants de 6 à 11 ans

GINA

Chez l'enfant entre 6 et 11 ans, deux stratégies sont proposées en *traitement continu* avec un SABA *à la demande*

- une dose moyenne de CSI
- ou une faible dose de « CSI + LABA »

Commentaire du CBIP

- En attendant plus d'études, le premier choix de traitement chez l'enfant de 6-11 ans est, selon le CBIP, toujours une dose moyenne de CSI *en continu*. La place des LABA dans cette tranche d'âge n'est pas claire. En ajout aux CSI, ils n'apportent pas de plus-value par rapport aux CSI seuls. L'ajout d'un LABA à une faible dose de CSI pourrait éventuellement constituer une alternative à l'augmentation de dose de CSI chez les patients présentant des effets indésirables sous CSI.
- Pour l'instant, l'efficacité d'une stratégie SMART chez l'enfant n'est pas établie.

Enfants de moins de 6 ans

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, il est conseillé de doubler la dose du CSI *en continu* avec un SABA *à la demande*.
- Un avis spécialisé est conseillé.

Étape 4 : contrôle insuffisant sous « CSI + LABA » *en continu* à faible dose ou sous SMART à faible dose (ou, chez l'enfant, sous une dose moyenne de CSI *en continu*).

Pour les patients à partir de l'âge de 12 ans insuffisamment contrôlés à l'étape 3, *GINA* propose de donner (1) une dose moyenne de « CSI + LABA » *en continu* + un SABA *à la demande* (2) ou une stratégie SMART à dose moyenne (3) ou l'ajout de tiotropium à une faible dose de « CSI + LABA » (trithérapie).
Le CBIP estime que les données concernant les LAMA en trithérapie ne sont toujours pas claires. Certaines études montrent un petit avantage sur les exacerbations par rapport à une faible dose de « CSI + LABA », d'autres pas.
Entre 6 et 12 ans, les mêmes options sont préconisées, sauf la stratégie SMART.
Pour certains patients, une désensibilisation peut être envisagée (voir traitements adjuvants en fin d'article).

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

GINA propose

- une stratégie SMART à dose moyenne (voir détails étape 3).
- ou une dose moyenne de « CSI + LABA » *en continu* et un SABA *à la demande*
- ou une trithérapie (voir « Place des LAMA » plus bas).

Commentaire du CBIP

Avant d'augmenter la dose du CSI, il est important de réévaluer si le patient prend correctement son traitement. Il a été constaté que 80-90% du bénéfice thérapeutique maximal pouvant être obtenu, quelle que soit la gravité de l'asthme, est atteint avec des doses faibles de CSI (200-250 µg de fluticasone propionate ou équivalent, voir aussi Tableau 1. Doses corticostéroïdes inhalés (GINA 2020)[23].

Enfants de 6 à 11 ans

GINA propose

- une dose moyenne de « CSI + LABA » *en traitement continu* et un SABA *à la demande*
- ou une trithérapie (voir « Place des LAMA » plus bas).

Place des LAMA

GINA

GINA propose le tiotropium comme option de traitement, en ajout à une dose faible de CSI + LABA (trithérapie), chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

Commentaire du CBIP

- Les données concernant l'efficacité d'une trithérapie CSI + LABA + LAMA comparée au traitement par CSI + LABA restent peu concluantes, certaines études montrant un petit avantage sur les exacerbations et la fonction pulmonaire, d'autres pas. Aucun effet positif n'a été démontré sur la qualité de vie[19-24].
- Deux études parues en 2019 ont comparé l'efficacité sur les exacerbations d'une trithérapie par rapport à une faible dose de CSI + LABA (étude TRIMARAN), et par rapport à une dose moyenne de CSI + LABA (étude TRIGGER). La trithérapie a été plus efficace qu'une bithérapie avec une faible dose de CSI, mais la pertinence clinique de cet avantage est douteuse. La trithérapie ne s'est pas avérée plus efficace que la bithérapie à dose moyenne de CSI. Nous ne disposons pas de données pertinentes sur d'autres critères cliniques tels que les symptômes ou la qualité de vie.

Etape 5: contrôle insuffisant sous CSI à dose moyenne + LABA

En cas de contrôle insuffisant sous dose moyenne de « CSI + LABA », il est conseillé de **référer au spécialiste**. Des doses élevées de « CSI + LABA » pourraient être proposées. La balance bénéfice-risque d'autres traitements adjuvants (anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides) n'est pas toujours claire. *GINA* note que le risque de réaction anaphylactique et de décès avec la désensibilisation peut survenir quelle que soit la sévérité de l'asthme ; l'utilisation dans les formes sévères de l'asthme est controversée.

Adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans

- Si, malgré une bonne observance du traitement proposé à l'étape 4, le patient présente toujours des symptômes et des exacerbations, une dose élevée de « CSI + LABA » peut être proposée.
- Il est conseillé de demander l'avis du spécialiste pour envisager un traitement adjuvant : anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides.

Conclusion

- La recommandation *GINA 2019* a remis en question la base du traitement de l'asthme léger, en déconseillant les SABA *à la demande* et en proposant d'emblée un « CSI + formotérol » *à la demande*.
- Il existe cependant des patients sans facteurs de risque d'exacerbations (étape 1) qui peuvent être suffisamment contrôlés avec uniquement un SABA *à la demande*. Aucune étude évaluant l'efficacité de cette nouvelle stratégie n'a encore été réalisée pour ces patients.
- En cas de facteur de risque d'exacerbations (étape 2), un CSI est essentiel. La prise en continu permet de diminuer ce risque, et assure un meilleur contrôle des symptômes qu'une prise à la demande. Il serait utile que la stratégie proposée par *GINA* (« CSI + formotérol » *à la demande*) fasse l'objet de plus d'évaluations sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie.
- La stratégie SMART à partir de l'étape 3 semble intéressante et permettrait de diminuer le risque d'exacerbations. Ceci est à confirmer surtout concernant les autres critères d'évaluation clinique (symptômes et qualité de vie).
- Les autres traitements (LTRA, tiotropium, anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides) ont fait l'objet de moins d'études et ne sont pas des premiers choix. La balance bénéfice-risque de certains de ces traitements n'est pas claire.

Tableau 1. Doses corticostéroïdes inhalés (GINA 2020)

ICS	**Dose journalière (µg)**		
	Faible	Moyenne	Elevée
Adultes et enfants ≥ 12 ans			
Béclométhasone dipropionate	100-200	>200-400	>400
Budésonide	200-400	>400-800	>800
Fluticasone propionate	100-250	>250-500	>500
Enfants de 6 à 11 ans			
Béclométhasone dipropionate	50-100	>100-200	>200
Budésonide	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate	50-100	>100-200	>200
Enfants jusque 5 ans			
Béclométhasone dipropionate aérosol doseur	50 ≥ 5 jaar	/	/
Budésonide en nébulisation	500 ≥ 1 jaar	/	/
Fluticasone propionate aérosol doseur	50 ≥ 4 jaar	/	/
Fluticasone propionate poudre à inhaler	Pas suffisamment étudié		

Liste des abréviations utilisées/glossaire

CSI : corticostéroïdes inhalés
CSO : corticostéroïdes oraux
EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires
LABA : β_2-mimétique à longue durée d'action ou *long-acting β_2-agonist*
LAMA : anticholinergique à longue durée d'action ou *long-acting muscarinic antagonist*
LTRA : antagoniste des récepteurs des leucotriènes
SABA : β_2-mimétique à courte durée d'action ou *short-acting β_2-agonist*
SAMA : anticholinergique à courte durée d'action ou *short-acting muscarinic antagonist*
SCIT : désensibilisation par voie sous-cutanée ou *subcutaneaous immunotherapy*
SLIT : désensibilisation par voie sub-linguale ou *sublingual immunotherapy*
SMART : *single maintenance and rescue therapy*
VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) ou FEV_1 (forced expiratory volume in 1 second) : quantité d'air qui peut être expirée avec force en une seconde après une inspiration maximale.

Sources générales

- GINA 2019 Global Strategy for Asthma Management and Prevention https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-

asthma-management-and-prevention/

- GINA 2020 https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf

Sources spécifiques

1 Asthme de l'adulte, un diagnostic et un traitement pour la vie ? *Minerva* 2017 ;16 :218-21. https://www.minerva-ebp.be/FR/Article/2140

2 Chronic asthma management, *NICE* 2017 https://www.nice.org.uk/guidance/ng80

3 British guideline on the management of asthma July 2019.https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/

4 Traitement de l'asthme léger. *La Revue Prescrire* 2020; 40(439):359-63

5 Reddel HK, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management.*European Respiratory Journal* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019

6 O'Byrne, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma,*N Engl J Med* 2018;378

7 Bateman, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma,*N Engl J Med* 2018;378:1877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275

8 Amrol DJ. As-Needed Inhaled Steroids plus Long-Acting Bronchodilators for Mild Asthma,*NEJM Journal Watch* 2018, May 22. https://www.jwatch.org/na46695/2018/05/22/needed-inhaled-steroids-plus-long-acting-bronchodilators

9 Stanbrook MB. As-needed budesonide–formoterol was noninferior to maintenance budesonide for exacerbations in mild asthma,*ACP Journal Club* 2018, September 18. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-6-031

10 Beasley R, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma, May 23, 2019.*N Engl J Med* 2019;380:2020-30 DOI: 10.1056/NEJMoa1901963

11Wong GWK. How Should We Treat Patients with Mild Asthma?*N Engl J Med* 2019;380:2064-66 DOI: 10.1056/NEJMe1905354

12 Hardy et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial, *Lancet* 2019;394:919-28. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8

13 Amrol DJ. Can Mild Asthma Be Managed with Only As-Needed Inhaled Steroids Plus a Bronchodilator?*NEJM Journal Watch* 2019, September 26. https://www.jwatch.org/na49830/2019/09/26/can-mild-asthma-be-managed-with-only-needed-inhaled

14 Chevalier P. Quel est le bénéfice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en cas d'asthme?*Minerva* 15 juin 2018. https://www.minerva-ebp.be/FR/Analysis/553

15 Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β-Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.276915RCT/16: formoterol

16 Thien F. Review: SMART reduces asthma exacerbations compared with other controller and relief therapy regimens,*ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-005

17 Krishnan J, Au DH. Time to Converge FDA Decisions and Evidence Syntheses for Long-ActingMuscarinic Antagonists and SMART in Guidelines for the Treatment of Asthma. *JAMA* 319(14):1441-3. doi:10.1001/jama.2018.2029

18 Abid Y, Sahan N. Méthode SMART: diminution des exacerbations chez les patients souffrant d'asthme persistant ?*Minerva* 2019, 15 février. https://www.minerva-ebp.be/FR/Analysis/593

19 Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.2757

20 Thien F. Review: In uncontrolled, persistent asthma, adding LAMAs to inhaled corticosteroids reduces exacerbations,*ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-004

21 Van Meerhaeghe A. Asthme mal contrôlé sous CSI chez l'adulte: ajout de LAMA ou de LABA?*Minerva* 2016 ;15:68-72. https://www.minerva-ebp.be/FR/Article/2029

22 Van Meerhaeghe A. Traitement de l'asthme chronique chez l'enfant: ajout de β_2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) aux corticostéroïdes inhalés (CSI)? *Minerva* 2016, 15 septembre.https://www.minerva-ebp.be/FR/Analysis/462

23 Beasley R. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology.*Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1471-7. doi: 10.1164/rccm.201810-1868CI

24 Chevalier P. Tiotropium pour traiter l'asthme?*Minerva* 2015, 15 september.https://www.minerva-ebp.be/NL/Analysis/10244

25 Virchow J, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials *The Lancet* 2019. Published Online September 30 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9

26 Drazen JM, Harrington D. New Biologics for Asthma,*NEJM* 2018, published online May 21. doi: 10.1056/NEJMe1806037

27 Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma.*ACP* 2018, 21 Aug. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-4-017

28 Enrichir et mettre à jour sa panoplie pour mieux soigner*La Revue Prescrire* 2020;40 (435):32.

29 Désensibilisation dans l'asthme allergique,*Rev Prescrire* 2019, 39 (425), 210-211

30 L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme chez l'adulte, Rapport du jury de la réunion de consensus de l'INAMI, mai 2017

31 Van Meerhaeghe A. Efficacité de l'azithromycine sur les exacerbations et la qualité de vie en cas d'asthme symptomatique malgré une thérapie inhalée de

maintenance à base de corticostéroïdes et de bêta$_2$-mimétiques à longue durée d'action (CSI + LABA)?*Minerva* 2018, 15 novembre. https://www.minerva-ebp.be/FR/Analysis/579

32 Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma.*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub4.

33 Gibson PG, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet* 2017, Published online July 4.http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3

Actualités

COVID-19: l'initiation précoce d'hydroxychloroquine chez des patients ambulatoires n'avait aucun impact sur l'évolution des symptômes

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ) chez 423 **patients adultes ambulatoires présentant des symptômes récents de COVID-19** (principalement toux, fièvre, essoufflement, maux de tête, maux de gorge, fatigue, douleurs musculaires) [Annals of Internal Medicine, en ligne 16 juillet 2020][1]. L'HCQ a été initiée dans les 4 jours suivant l'apparition des symptômes (chez 40% des patients dans les 24 heures). Tous les patients présentaient des symptômes évocateurs de COVID-19 au début de l'étude. Le diagnostic a été confirmé chez seulement 58% des patients (en raison du manque de disponibilité des tests PCR) ; chez les autres patients, le diagnostic était probable (contact récent avec un patient atteint de COVID-19 confirmé par PCR) ou vraisemblable.

- Après 14 jours, il n'y avait **pas de différence pertinente en ce qui concerne la gravité des symptômes (critère d'évaluation primaire)** entre le groupe HCQ et le groupe placebo : une différence de 0,2 point en faveur de l'HCQ, sur une échelle visuelle analogique de 10 points (différence statistiquement non significative).
- Après 14 jours, 24% des patients du groupe HCQ présentaient encore des symptômes, contre 30% dans le groupe placebo (différence statistiquement non significative).
- On n'a pas non plus observé de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des hospitalisations (4% dans l'ensemble du groupe) ou des décès (0,4% dans l'ensemble du groupe). Dans le groupe HCQ, il y a eu 4 hospitalisations liées au COVID-19 (+ 1 décès lié au COVID-19 non hospitalier) contre 8 hospitalisations liées au COVID-19 (dont 1 décès à l'hôpital) dans le groupe placebo (statistiquement non significatif).
- Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe HCQ (43% contre 22%, principalement des effets indésirables gastro-intestinaux, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté).
- Le groupe HCQ a reçu une dose de 800 mg d'HCQ (sous forme de sulfate), suivie 6 à 8 heures après d'une dose de 600 mg, puis d'une dose quotidienne de 600 mg pendant les 4 jours suivants (5 jours de traitement au total).
- Réflexions du CBIP : il s'agissait d'une population relativement jeune (âge médian de 40 ans) et généralement en bonne santé : environ 30% des participants souffraient de troubles sous-jacents (surtout asthme, hypertension et diabète). L'absence de confirmation par PCR sur l'ensemble de la population étudiée et l'adaptation du critère d'évaluation primaire pendant l'étude sont les points faibles de cette étude toutefois solide.

Conclusion du CBIP

Dans cette étude randomisée menée auprès de patients adultes, ambulatoires, non gravement malades (nombre d'entre eux n'avaient pas de co-morbidité significative), présentant des symptômes récents de COVID-19, l'HCQ n'est pas associée à un effet protecteur. Cette étude s'ajoute aux autres études randomisées publiées précédemment (et révisées par des pairs), présentant toutes des résultats négatifs.

- ***En soins ambulatoires:***
  - Dans une étude récemment publiée, portant sur des patients ambulatoires atteints d'une **forme légère de COVID-19**, étude non aveugle et ayant comme critère d'évaluation primaire la clairance virale, l'HCQ n'était pas associée à un effet protecteur[2].
  - Une étude dans laquelle l'HCQ avait été administrée **de manière préventive** à des **patients asymptomatiques après une exposition « à risque modéré » ou « à haut risque » au virus SARS-COV-2 (prophylaxie post-exposition)** n'a montré aucune protection avec l'HCQ (voir notre communiqué « Bon à savoir » dans les Folia de juillet 2020).

- ***En milieu hospitalier (en dehors des soins intensifs) :***
  - Une étude récemment publiée, chez des patients hospitalisés présentant une **forme légère à modérément sévère de COVID-19** (40% ont été placés sous oxygène), n'a montré aucun effet avec l'HCQ (associée ou non à l'azithromycine) sur l'évolution clinique par rapport aux soins usuels ; un allongement de l'intervalle QT et une élévation des enzymes hépatiques ont été plus fréquemment rapportés dans les groupes traités[3].
  - Une étude antérieure menée chez des **patients hospitalisés atteints d'une forme légère de COVID-19** n'a pas non plus montré d'effet protecteur (voir notre communiqué "Bon à savoir" dans les Folia de mai 2020, cette étude a été publiée le 6 mai dans le British Medical Journal).

Ces études, même si elles ont leurs limites, ne présentent aucune donnée qui pourrait suggérer une efficacité de l'HCQ, que ce soit chez les patients dont les symptômes de COVID-19 viennent d'apparaître, ou de manière préventive chez les patients asymptomatiques après un contact à haut risque. Concernant l'effet de l'HCQ chez les **patients gravement malades et hospitalisés**, il faut attendre la publication, après examen par les pairs, des études randomisées sur l'HCQ. Les annonces préliminaires de deux études indiquent que les résultats sont négatifs (voir les communiqués de presse de l'étude Recovery et de l'étude NIH).

Sources spécifiques

1. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine online, 16 juillet 2020 (doi:10.7326/M20-4207), avec éditorial (doi: 10.7326/M20-5041). Discussion dans La Revue Prescrire

2. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clinical Infectious Diseases online, 16 juillet 2020 (https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009). Discussion dans La Revue Prescrire

3. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine online, 23 juillet 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2019014). Discussion dans La Revue Prescrire

Actualités

Suppression depuis le 1er juillet 2020 du "supplément au ticket modérateur" appliqué à certaines spécialités

Pour certaines spécialités, le patient payait un "supplément au ticket modérateur", encore appelé "marge de sécurité".**L'INAMI a supprimé ce "supplément au ticket modérateur" depuis le 1er juillet 2020: voir le communiqué de l'INAMI du 30/06/20** >
"Suppression de la "marge de sécurité" pour les médicaments". Les spécialités pour lesquelles le patient devait payer un "supplément au ticket modérateur" (symbole ▫ sur notre site Web) étaient des spécialités pour lesquelles il existait une alternative "bon marché" contenant le même principe actif et qui n'avaient pas ou pas suffisamment diminué de prix.
Il n'y a donc plus de spécialités avec le symbole ▫. Depuis le 1er juillet, il n'existe plus que les classifications "bon marché" (symbole ▫ sur notre site Web) et "pas bon marché" (symbole ▫ sur notre site Web) pour un médicament remboursé. Le prix des spécialités qui avaient un supplément avant le 1er juillet 2020 a été ramené à la base de remboursement.

Pour le prescripteur, la suppression du "supplément au ticket modérateur" ne change rien aux principes de base de la "prescription bon marché". Il ou elle peut "prescrire bon marché" soit en prescrivant un médicament "bon marché" (symbole ▫ sur notre site Web), soit en prescrivant un médicament en DCI (s'il est inclus dans le système de remboursement de référence). Pour plus d'informations: voir le site de l'INAMI.

Nouveautés médicaments

Informations récentes août 2020: trifarotène, Mama Natura® Dento, estradiol + cyprotérone, fer + acide folique, lactitol, nicotinamide, érythromycine sirop, programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Nouveautés en première ligne
- trifarotène
- Mama Natura® Dento

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- estradiol + cyprotérone
- fer + acide folique
- lactitol
- nicotinamide

Autres modifications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence
- érythromycine sirop

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables auCentre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en première ligne

trifarotène (Aklief®▼)

Le trifarotène (Aklief®▼, crème (pompe), chapitre 15.5.4.) est un agoniste des récepteurs de l'acide rétinoïque indiqué pour le traitement topique de l'acné du visage et du tronc (synthèse du RCP).
Commentaire du CBIP: le trifarotène est un rétinoïde à usage local qui semble aussi efficace et avoir le même profil de risque que la trétinoïne et l'adapalène. Pour un aperçu de la prise en charge de l'acné, voir Répertoire 15.5. Acné.[1-3]

Efficacité

- Le trifarotène est efficace versus placebo pour réduire l'acné du visage et du tronc.
- Il n'a pas été comparé à d'autres traitements topiques ou oraux de l'acné.

Innocuité

- L'application de trifarotène est contre-indiquée durant la grossesse selon le RCP. Les risques liés au trifarotène et autres rétinoïdes à usage local sont probablement très limités vu la très faible résorption, mais leur utilisation est déconseillée par mesure de précaution [voir Répertoire 15.5.4.]. Quant aux rétinoïdes à usage oral, ils sont absolument contre-indiqués pendant la grossesse en raison de leur tératogénicité [voir aussi les Folia de février 2019].
- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: irritation cutanée, coups de soleil et prurit, avec un pic vers la quatrième semaine de traitement. L'application d'une crème hydratante et si nécessaire d'une protection solaire est conseillée dès le début du traitement.

Posologie une application par jour.

Coût 42€ pour un tube de 75 gr, non remboursé au 1er août 2020.

Mama Natura® Dento

Positionnement et commentaire du CBIP: la spécialité Mama Natura® Dento (chapitre 20.4.) est un médicament homéopathique à usage oral ayant pour indication les symptômes associés aux poussées dentaires (synthèse du RCP). L'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo n'est à l'heure actuelle toujours pas démontrée [voir Folia janvier 2018].[4]

Innocuité: ce médicament contient du lactose non dilué.

Coût: 10,95€ non remboursé au 1er août 2020.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

estradiol + cyprotérone (Climen®)

L'association estradiol + cyprotérone (Climen®, chapitre 6.3.4.) pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause est retirée du marché. La balance bénéfice/risque de cette association était douteuse. Pour la prise en charge des plaintes liées à la ménopause, voir Répertoire 6.3. Ménopause et substitution hormonale.

fer + acide folique (Gestiferrol®)

L'association fer + acide folique (Gestiferrol®, chapitre 14.1.1.1.) est retirée du marché. C'était la seule spécialité enregistrée comme médicament qui contenait la quantité adéquate d'acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural chez les femmes enceintes sans facteurs de risque [voir aussi Répertoire 14.2.2.6. Acide folique]. L'acide folique à 0,4 mg est encore disponible sous forme de complément alimentaire. La supplémentation en fer n'est pas systématiquement recommandée chez les femmes enceintes. D'autres spécialités à base de fer sont disponibles [voir Répertoire 14.1.1. Fer].

lactitol (Importal®)

Le lactitol (Importal®, chapitre 3.5.3.1.) est retiré du marché. Il avait pour indication le traitement de la constipation et l'encéphalopathie hépatique. Pour la constipation, beaucoup d'alternatives existent [voir Répertoire 3.5. Laxatifs]. Pour l'encéphalopathie hépatique, le lactulose est une alternative [voir Répertoire 3.5.3.1. Lactitol, lactulose et sorbitol].

nicotinamide (Ucemine PP®)

Le nicotinamide (vitamine B3 ou PP) (Ucemine PP®, chapitre 14.2.2.3.) est retiré du marché. Il était indiqué dans la pellagre, mais l'origine de cette affection étant souvent une carence multiple, il est conseillé de traiter par un complexe vitaminique B (polyvitamines Becozyme® ou certains compléments alimentaires associant des vitamines B).

Autres modifications

érythromycine sirop (Erythrocine®)

L'érythromycine sous forme de sirop (Erythrocine®, chapitre 11.1.2.1.) est de nouveau sur le marché, avec pour indication le traitement de certaines infections (synthèse du RCP). Dans ces indications, l'érythromycine n'est plus un premier choix. Si un macrolide est indiqué, les néomacrolides lui sont souvent préférés, en raison d'une meilleure absorption et d'une moindre fréquence des effets indésirables [voir Répertoire 11.1.2. Macrolides]. D'une manière générale, la place des macrolides est limitée [voir guide BAPCOC].

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- L'eltrombopag (Revolade®), le tafamidis (Vyndaqel®▼) et le risankizumab (Skyrizi®▼) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- L'ivacaftor 150 mg (Kalydeco®) et l'association elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, non encore commercialisée, ont été approuvés dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Revolade® , Vyndaqel®, Skyrizi®, Kalydeco® et association elexacaftor + tezafactor + ivacaftor.

Sources

1 Aklief® - Résumé des caractéristiques du produit

2 Trifarotène (Aklief®) - un nouveau rétinoïde topique dans l'acné. Med Lett Drugs Ther. 2019 Dec 16;61(1587):195-7

3 Trifarotene (Aklief) - A New Topical Retinoid for Acne. JAMA. 2020; 323(13):1310-1311.

4 Mama Natura® Dento - Résumé des caractéristiques du produit

Pharmacovigilance

Pharmacovigilance : la notification spontanée d'effets indésirables

Les aspects suivants seront abordés.

- Qu'est-ce que la pharmacovigilance et quel en est l'objectif ?
- Système de notification spontanée
- Que notifier ?
- Comment notifier ?
- Qui peut notifier ?

Qu'est-ce que la pharmacovigilance et quel en est l'objectif ?

La **pharmacovigilance** correspond à la détection, à l'évaluation et au suivi des **effets indésirables** des médicaments après leur mise sur le marché. La pharmacovigilance est importante pour pouvoir mieux définir le profil d'innocuité. Les études cliniques (généralement randomisées) qui sont effectuées pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (« l'enregistrement ») ont en effet des limites : nombre relativement restreint de patients inclus, population sélectionnée de patients, durée limitée. **L'objectif de la pharmacovigilance** est donc de détecter des effets indésirables rares et de recueillir des données concernant l'utilisation chez des patients qui n'étaient pas ou étaient peu inclus dans les études cliniques (p.ex. patients âgés, patients ayant une comorbidité importante). La pharmacovigilance est aussi importante pour détecter des effets indésirables par exemple suite à une erreur médicamenteuse ou à un usage en dehors des indications reprises dans le RCP du médicament (usage *off label)*. Ainsi, par exemple, dans la prise en charge du COVID-19, on a utilisé et on utilise des médicaments qui n'ont pas été étudiés dans cette indication et dont on ignore le profil d'innocuité dans cette indication; les notifications sont importantes pour détecter les éventuels effets indésirables survenant dans cette indication.[1]

Système de notification spontanée

La notification spontanée d'effets indésirables à un centre de pharmacovigilance (qui en Belgique dépend de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, AFMPS) constitue le moyen le plus simple pour collecter des données sur le profil d'innocuité des médicaments. Les centres nationaux européens de pharmacovigilance travaillent en étroite collaboration avec l'Agence européenne des médicaments (EMA, *European Medicines Agency*), qui a aussi un rôle de coordinateur.[2] Les données provenant des notifications spontanées sont confrontées aux notifications d'autres pays ou à des données issues de la littérature. Cela permet de générer des « **signaux »** (c'est-à-dire une information sur un évènement indésirable, nouveau ou faiblement documenté, potentiellement causé par un médicament et qui nécessite des investigations supplémentaires). Ces signaux font ensuite l'objet d'une évaluation, au niveau national et/ou européen, et peuvent conduire à des **mesures devant garantir un usage plus sûr d'un médicament**. Il peut s'agir d'une meilleure définition des précautions d'emploi, de nouvelles contre-indications, d'une restriction des indications, ou même, très rarement, d'un retrait du marché. Parfois, seul le RCP est adapté, parfois les professionnels de la santé sont informés par des canaux supplémentaires: message sur le site Web de l'AFMPS, Flash VIG-news (pour plus d'infos, cliquer ici), DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*, pour plus d'infos, cliquer ici). Un signal de pharmacovigilance peut également mener à la conduite d'études de sécurité post-autorisation afin de mieux définir un risque spécifique.
Les publications du CBIP donnent aussi des informations : de nouvelles mesures importantes sont aussi annoncées dans les Folia, et le Répertoire Commenté des Médicaments est mis à jour en fonction des nouvelles informations.
À titre d'information, en 2019, 97 signaux ont été identifiés au niveau européen et 35 d'entre eux ont entraîné une modification du RCP et de la notice.[3]
À côté de la nécessité de disposer d'un nombre suffisant de notifications, **la qualité des notifications est aussi importante**.
L'information suivante est essentielle pour une bonne qualité : la relation temporelle entre la prise du médicament et l'effet indésirable, les co-médication(s) et comorbidité(s), l'évolution à l'arrêt du traitement et le résultat d'un éventuel « rechallenge », c'est-à-dire après la reprise (si acceptable ou accidentelle) du médicament suspecté.

Un système de notification spontanée a aussi des **limites**. Ainsi, en raison de l'inévitable sous-notification des effets indésirables, il n'est pas possible de déterminer l'incidence des effets indésirables sur la base des notifications spontanées. Les études de sécurité post-autorisation (c'est-à-dire les études qui sont effectuées après octroi de l'autorisation pour le médicament) peuvent permettre de compléter les données et de mieux quantifier le risque. Il s'agit généralement d'études observationnelles (bonnes données de la vie réelle, mais inconvénient de biais et de facteurs confondants), plus rarement d'études randomisées (meilleurs éléments de preuve mais inconvénient d'un nombre relativement restreint de patients inclus et d'une population sélectionnée de patients, comme mentionné plus haut).

Que notifier ?

On peut notifier tout événement médical jugé important ou qui semble anormal dans un contexte de prise médicamenteuse, même si la relation causale entre l'événement et le médicament est incertaine. Il est néanmoins particulièrement utile de notifier les effets indésirables suivants.

- **Réactions graves**: réactions fatales ou potentiellement fatales; réactions nécessitant une (prolongation d')hospitalisation ; réactions entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable; anomalie congénitale.
- **Réactions inattendues**: réactions dont la nature, la gravité et/ou l'évolution ne correspond pas à ce qui est mentionné dans le RCP ou la notice du médicament suspecté.
- Réactions connues mais dont la fréquence, la gravité et/ou l'évolution est anormale.
- **Réactions survenues dans des situations particulières**: après administration du médicament à des *groupes vulnérables, p.ex. enfants, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées*; après administration de *vaccins; lors du passage d'un médicament "original" à un médicament "générique" ou inversement*; après administration d'un *médicament soumis à une surveillance particulière* (signalé par le symbole ▼ , voir « + d'infos ») ; en cas *d'usage " inapproprié "* ou *" off-label "*.

Le Centre de Pharmacovigilance demande aussi de notifier les **"erreurs médicamenteuses"**, associées ou non à un effet indésirable. L'objectif des notifications n'est pas de faire un reproche à la personne qui a commis l'erreur, mais d'en rechercher la cause et, si possible, d'examiner comment cette erreur peut être évitée chez d'autres professionnels de la santé, afin d'améliorer la qualité des soins et la sécurité pour les patients.

Toutes les notifications au Centre de Pharmacovigilance sont traitées de manière confidentielle.
Le site Web www.adrreports.eu de l'EMA permet de consulter les notifications enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance européenne *Eudravigilance*, qui centralise toutes les notifications d'effets indésirables au niveau européen.

Comment notifier ?

Depuis début 2020, un nouveau formulaire de notification en ligne des effets indésirables suspectés a été lancé par l'AFMPS La notification peut se faire sur www.notifieruneffetindésirable.be. Le système offre de nouvelles fonctionnalités : entre autres possibilité de s'identifier avec sa carte eID, menus déroulants, possibilité de consulter ses notifications antérieures.
Les erreurs médicamenteuses ayant conduit à un effet indésirable peuvent être notifiées sur ce même site Web. Les erreurs médicamenteuses pour lesquelles aucun effet indésirable n'a été constaté peuvent être notifiées via medication-errors@afmps.be [voir aussi site Web AFMPS].

Qui peut notifier ?

Les médecins, pharmaciens, dentistes, infirmier(ère)s et sages-femmes, ainsi que les patients eux-mêmes (ou leurs proches), peuvent notifier des effets indésirables.

Sources générales

- Site Web de l'*Uppsala Monitoring Center* (UMC), le centre de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ayant pour tâche la promotion d'un usage sûr des médicaments. Via https://www.who-umc.org/. Le Centre belge de pharmacovigilance est membre de ce programme de l'OMS.
- Le CBIP a publié, en collaboration avec le Centre de pharmacovigilance, un **e-learning « Notification d'effets indésirables »**. Une accréditation est prévue pour les médecins et pharmaciens (hospitaliers). Pour les e-learning du CBIP, un enregistrement unique est requis.

Sources spécifiques

1 Coronavirus : notification d'effets indésirables, aussi pour les patients atteints du Covid 19. Communiqué du 24/4/2020, via https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_notification_deffets_indesirables_aussi_pour_les_patients_atteints_du_covid_19

2 Pharmacovigilance: overview. EMA. Via https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview

3 Annual Report 2019. EMA. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.