



Commission des Médicaments

Secrétariat :
Pharmacie interjurassienne
Beausite 49
2740 Moutier
Tél : 032 494 30 50
Fax : 032 494 30 42
joel.wermeille@hjbe.ch
juliane.fringeli@hjbe.ch

Dr Martine Decosterd
Mme Catia Filieri
Mme Juliane Fringeli
Dr Yann Hodé
Dr Grégoire Gremaud

Dr Vera Portillo
Dr Emilio Valvini
Dr Riccardo Vandoni
Dr Michel Walder
Dr Joël Wermeille

PIJ-MEDIC.INFO

Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne

LISTE DES MÉDICAMENTS

- Modifications de la liste

POLITIQUE DU MÉDICAMENT

- Information concernant la prise en charge des médicaments par les caisses-maladie

INFORMATIONS CLINIQUES

- Anticoagulants oraux directs (ACOD)
- Information NovoMix 30 - Humalog Mix 25
- Euthyrox : nouvelle formule

INFORMATIONS PRATIQUES

- Nouveau membre de la Commission des médicaments

La Commission des médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions. Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.

Liste des médicaments

Médicaments remplacés ou supprimés : novembre 2017 – mars 2018

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Euphylline amp. 2% 200 mg/10 mL	Aminophylline amp. 240 mg/10 mL	Hors-commerce Remplacement par un générique
Milupa Aptamil Pregomin Pepti bte 400 g	Milupa Aptamil Pregomin Pepti avec lactose bte 400 g	Hors-commerce Remplacement par une nouvelle formulation
Morphine péri amp. 2 mg/2 mL	-	Médicament pratiquement plus utilisé
NaCl 0.9% poche de dialyse 500 mL	-	Médicament pratiquement plus utilisé
NaCl 0.9% amp. 180 mg/20 mL	-	Reste en liste Miniplasco 20 ml
NovoMix 30 FlexPen 3 mL	Humalog Mix 25 KwikPen 3 mL	Hors-commerce Remplacement par une insuline équivalente
Solu-cortef amp. 500 mg	-	Médicament pratiquement plus utilisé. Le dosage de Solu-Cortef 100 mg permet de répondre pour toutes les indications standards.
Tuberculine PPD RT 23 (Mantoux)	-	Hors-commerce

Médicaments introduits

- **Xarelto cpr 10 mg, 15 mg et 20 mg (rivaroxaban)**

Médicament indiqué

(1) en prévention des thromboses, en cas d'interventions orthopédiques majeures des extrémités inférieures telles que prothèse de la hanche ou du genou (dosage à 10 mg)

(2) en prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire (dosages à 15 et 20 mg)

(3) dans le traitement des TVP et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que dans la prévention des récurrences de TVP et d'EP (dosage à 15 et 20 mg).

Voir article *Anticoagulants oraux directs (ACOD)* page 4.

- **Eliquis cpr 2.5 mg et 5 mg (apixaban)**

Médicament indiqué en prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire et dans le traitement des TVP et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que dans la prévention des récurrences de TVP et d'EP (dosages à 2.5 et 5 mg).

Voir article *Anticoagulants oraux directs (ACOD)* page 4.

Liste des médicaments

Médicaments réservés et médicaments d'urgence

- **Aminophyllin amp. 240 mg/10 mL (theophylline)**
Aminophyllin amp. 240 mg/10 mL remplace dans le stock d'urgence Euphylline amp. 200 mg/10 mL
Lieux de stockage et quantités : H-JU – Delémont : Soins intensifs (10 amp), Anesthésie (10 amp) et Radiologie (10 amp)
- **Ilomedin amp 20 mcg/ml (iloprost)**
Adaptation des quantités stockées de façon à couvrir un traitement d'au moins 3 jours.
Lieu de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Soins Intensifs (9 amp.)
- **Isentress emb starter 6 cpr à 400 mg (raltegravir)**
Adaptation des quantités stockées sur le site de l'H-JU Delémont
Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Delémont : Urgences (3 kits starter)
H-JU - Porrentruy : Urgences (1 kit starter)
H-JU - Saignelégier : Urgences (1 kit starter)
HJBE - Moutier : Urgences (1 kit starter)
HJBE - St-Imier : Urgences (1 kit starter)
RSM - Bellelay : Urgences (1 kit starter)
- **Morphine sol 0.01% (0.1 mg/ml) 100 ml**
Préparation magistrale réservée aux services de Pédiatrie.
- **Prograf caps 0.5 mg (tacrolimus)**
Ajout du dosage à 0.5 mg en plus du dosage à 1 mg déjà disponible dans la liste des médicaments d'urgence d'exception.
Lieu de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Pharmacie (50 caps)
- **Prostin VR amp 0.5 mg/ml (alprostadil)**
Adaptation des quantités et lieux de stockage de ce médicament
Lieux de stockage et quantités : H-JU – Delémont : Pédiatrie (minimum 2 amp)
HJB – Saint-Imier : Gynécologie-Obstétrique (minimum 2 amp)
- **Truvada emb starter cpr 245/200 mg (tenofovir / emtricitabine)**
Adaptation des quantités stockées
Lieux de stockage et quantités : H-JU - Delémont : Delémont : Urgences (3 kits starter)
H-JU - Porrentruy : Urgences (1 kit starter)
H-JU - Saignelégier : Urgences (1 kit starter)
HJBE - Moutier : Urgences (1 kit starter)
HJBE - St-Imier : Urgences (1 kit starter)
RSM - Bellelay : Urgences (1 kit starter)

SN et LT

Information concernant la prise en charge des médicaments par les caisses-maladie

Un médicament est à la charge des caisses-maladie dès lors que l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) l'inscrit dans la liste des spécialités (=LS) et que celui-ci est prescrit selon les indications autorisées par Swissmedic.

Lien vers la LS : <http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx>.

Cette information, ainsi que le prix public des médicaments, figurent également sur le site Compendium.ch à l'adresse suivante : <http://compendium.ch/home/fr>

Deux situations particulières peuvent être relevées :

1. Médicaments avec limitations : l'OFSP limite parfois le remboursement de médicament à certaines conditions appelées «limitations». Ces dernières sont précisées dans la LS et les médicaments concernés ne sont alors pris en charge par les caisses-maladie, que s'ils sont utilisés dans les conditions indiquées (en termes de quantité ou d'indications admises).
2. Médicaments non enregistrés en Suisse (médicaments étrangers) : ces médicaments ne sont en principe pas pris en charge par les caisses-maladie. Ils peuvent cependant faire l'objet d'une demande de prise charge, que le médecin prescripteur adressera directement à la caisse-maladie du patient (cf. ci-dessous).

Il n'existe pas de liste des médicaments « non LS » établie par l'OFSP. Ainsi, c'est l'absence dans la LS qui permet au médecin prescripteur d'identifier un médicament qui ne sera pas remboursé par les caisses-maladie.

Lorsqu'un médicament n'est pas pris en charge par les caisses-maladie (absence de la LS, utilisation off label, etc.), mais que le médecin prescripteur considère qu'il n'existe pas d'alternative à ce traitement, il peut adresser une demande de remboursement extraordinaire directement auprès de la caisse-maladie (lien vers un exemple de formulaire type de demande de prise en charge: <https://www.medecins-conseils.ch/links/covercommitment/71abonko/>)

Les médicaments non pris en charge par les caisses-maladie figurant dans la liste des médicaments de la Pharmacie interjurassienne peuvent être identifiés en considérant les indications suivantes figurant dans le carnet :

- « Hors forfait » : médicament ne figurant pas dans la LS
- « Méd. étranger » : médicaments non enregistrés en Suisse

LT et JW

Anticoagulants oraux directs (ACOD)

INTRODUCTION

Au cours de ces 5 dernières années, la Commission des Médicaments (ComMed) a analysé les données scientifiques et cliniques des anticoagulants oraux directs (ACOD) à 4 reprises, afin d'évaluer leur profil efficacité/risque, ainsi que les éléments de sécurité à considérer lors de leur utilisation. Lors de son avant-dernière évaluation, la ComMed avait pris la décision d'attendre encore davantage de données cliniques sur les ACOD avant une mise en liste d'une des molécules commercialisées en Suisse, en considérant (1) le manque de données comparatives entre les ACOD, (2) la mise sur le marché imminente d'un antidote du dabigatran (voire des anti-Xa) et (3) le constat d'un nombre important de situations à risques dans les différentes institutions (interactions, surdosage, sous-dosage voire contre-indications constatés chaque semaine). Dans ce contexte, la demande d'une ordonnance « hors-liste » a alors été considérée comme un moyen de renforcer la sécurité du traitement, la prescription des ACOD nécessitant alors le contrôle et la signature d'un médecin-cadre.

Cette situation a parfois suscité une certaine incompréhension de la part des prescripteurs et donné l'impression que la ComMed ne reconnaissait pas la place des ACOD dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA), du traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP).

En considérant le recul d'utilisation, tout au moins pour certains ACOD et l'expérience acquise au cours de ces dernières années, la ComMed a considéré le moment opportun de revoir les données actualisées de cette classe médicamenteuse (profil efficacité/risque) et d'introduire un ACOD dans la liste des médicaments en considérant les 4 molécules actuellement commercialisées : dabigatran (Pradaxa[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]), apixaban (Eliquis[®]) et édoxaban (Lixiana[®]).

ASPECTS PRATIQUES

Les ACOD ont été étudiés dans diverses indications cliniques. Tous les ACOD ne présentent pas les mêmes indications autorisées par Swissmedic et seuls le rivaroxaban et l'apixaban sont enregistrés dans la prévention des événements thromboemboliques en orthopédie. D'autre part, pour une même molécule, les schémas posologiques et l'adaptation à la fonction rénale peuvent différer selon l'indication. Ces spécificités rendent parfois complexes l'utilisation des ACOD dans la pratique. Le tableau 1 présente les indications des ACOD et leurs posologies usuelles selon les recommandations de Swissmedicinfo.ch et celles issues d'autres centres hospitaliers [1-4].

Informations cliniques

Tableau 1. Indications et posologies usuelles des ACOD

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation auriculaire ; P-gp : glycoprotéine-P ; DCI : dénomination commune internationale ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; NYHA : New York heart association.

DCI	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Noms commerciaux	Xarelto	Eliquis	Lixiana	Pradaxa
Formes galéniques	Comprimés à 10, 15 et 20 mg	Comprimés à 2,5 et 5 mg	Comprimés à 15, 30 et 60 mg	Comprimés à 110 et 150 mg
Indications				
Prévention MTEV en orthopédie	+	+	-	-
Traitement TVP/EP et récidives	+	+	+	+
Prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire	+	+	+	+
Lien avec l'alimentation	Pris avec les repas pour améliorer la biodisponibilité (60 -> 80%)	Contient du lactose	Aucun	Aucun
Posologies standards				
Prophylaxie thrombotique	10 mg 1x/j	2,5 mg 2x/j	-	-
Traitement MTEV/prévention de la récurrence	MTEV: 15 mg 2x/j pendant 3 semaines puis 20 mg 1x/j	MTEV: 10 mg 2x/j pendant 7 jours puis 5 mg 2x/j Prévention de la récurrence: 2,5 mg 2x/j	MTEV: 60 mg 1x/j (après au minimum 5 jours d'héparine)	MTEV: 150 mg 2x/j (après au minimum 5 jours d'héparine) Prévention de la récurrence: 150 mg 2x/j
Prévention des AVC	20 mg 1x/j	5 mg 2x/j	60 mg 1x/j	150 mg 2x/j
Adaptation des doses selon la clairance de la créatinine				
50-80 ml/min	Non	Non si insuffisance rénale seule	Non	Non
30-49 ml/min	Prévention des AVC: 15 mg/j avec les repas Traitement TVP/EP et récidives: pas d'adaptation selon le fabricant	2x2,5 mg/j si présence d'au moins 2 de ces points: - ≥ 80 ans - ≤ 60kg - créatinine ≥ 133 micromol/l	30 mg 1x/j	110 mg 2x/j
15-30 ml/min	Non recommandé par manque de données	Non recommandé par manque de données	Non recommandé par manque de données	Contre-indiqué
< 15 ml/min	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Autre			30 mg 1x/j si: < 60kg, inhibiteur de la P-gp, CICr > 95 ml/min	> 80 ans: 110 mg 2x/j

Les précautions quant aux modalités d'administration de ces traitements (moment de prise par rapport à l'alimentation, possibilité d'une administration par sonde d'alimentation entérale, ainsi que possibilité de broyage/partage des comprimés et ouverture des gélules) ont fait l'objet d'une information dans un précédent bulletin d'information de la ComMed (cf. PIJ-Medic 40) [5].

CONTRE-INDICATIONS ET POPULATIONS PARTICULIERES

En pratique clinique, certaines situations nécessitent une attention particulière. Si plusieurs contre-indications sont bien reconnues, comme un saignement actif, une insuffisance rénale avancée et une fibrillation auriculaire valvulaire (définie par la présence concomitante d'une valve cardiaque prothétique mécanique ou d'une sténose mitrale), d'autres contextes cliniques doivent également conduire à une utilisation prudente des ACOD (voire à renoncer à utiliser un ACOD) [2] :

Informations cliniques

Cirrhose : à l'heure actuelle, les données de la littérature suggèrent de renoncer à l'utilisation d'un ACOD en cas de cirrhose hépatique CHILD C et d'utiliser cette classe avec précaution en cas de cirrhose hépatique CHILD B [2]. En ce qui concerne le dabigatran, il est contre-indiqué à tous les stades de la cirrhose.

Patients âgés : la diminution physiologique de la fonction rénale chez les patients âgés est un facteur déterminant du profil de sécurité des ACOD. Il a été démontré une augmentation du risque d'hémorragie digestive par rapport à la warfarine chez les patients > 75 ans (mise en évidence avec le dabigatran ; manque de données pour les 3 autres ACOD) [2 ; 6]. Aucune étude de haut niveau de preuve n'a été réalisée à ce jour spécifiquement dans les populations les plus fragiles [7]. Une polymédication, une polymorbidité ou encore une diminution des fonctions cognitives peuvent mener à un mésusage médicamenteux et représentent également des facteurs de risque dans cette population. De plus, il existe un risque à recourir à des doses réduites d'ACOD chez les patients âgés, sans données d'efficacité suffisantes, faisant prendre ainsi le risque au patient d'un sous-dosage [8].

Oncologie : les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des ACOD chez les patients oncologiques ; le traitement de choix reste les héparines de bas poids moléculaire [2 ;9]. Une étude (étude Callisto) est actuellement en cours et devrait permettre de déterminer la place du rivaroxaban en oncologie.

Poids « extrêmes » : les patients < 60 kg ont été soumis d'emblée à une réduction de dose dans les études évaluant l'apixaban et l'édoxaban ; pour l'apixaban, une demi-dose est recommandée si un deuxième facteur de risque est présent (≥ 80 ans ou créatinine $\geq 133 \mu\text{mol/l}$) et pour l'édoxaban, une demi-dose est recommandée chez tous les patients < 60 kg. Les patients obèses (IMC > 30 kg/m² ou > 100 kg) ne sont que peu représentés dans les études de phase III. Compte tenu du manque de données robustes, la prudence est de mise avec les ACOD dans cette population (davantage de données pour le rivaroxaban) [2].

Syndrome coronarien aigu et FA : Les antiagrégants les plus récents (ticagrelor ou prasugrel) à l'instar des ACOD ont été évalués séparément, dans le syndrome coronarien aigu, respectivement dans la FA. Il n'y a de ce fait pas d'études cliniques évaluant la combinaison de ces nouveaux antiplaquettaires avec les ACOD, ni d'études cliniques évaluant ces nouveaux agents chez des patients avec FA et syndrome coronarien aigu [10]. Ainsi, certains experts ne recommandent pas l'association « aspirine + ticagrelor ou prasugrel + ACOD » dans les premiers mois suivant un syndrome coronarien aigu, mais préfèrent l'association d'un anticoagulant oral (antivitamine K ou ACOD) + aspirine + clopidogrel [10-11].

Population pédiatrique et grossesse/allaitement : En raison d'un manque de données dans ces populations, les ACOD ne doivent pas être administrés chez l'enfant < 18 ans, ainsi qu'en cas de grossesse/allaitement [1-2].

RECU D'UTILISATION

En considérant que chez certains patients les ACOD seront prescrits sur une durée de 10-20 ans, voire davantage, de nombreuses incertitudes demeurent quant aux potentiels effets indésirables rares, mais graves sur le long terme [8]. Dans ce cadre, les molécules présentant le plus grand recul (dabigatran et rivaroxaban) disposent d'un avantage significatif en termes de sécurité.

Le recul d'utilisation des ACOD est relativement limité (quelques années pour les plus récents (édoxaban, apixaban / une dizaine d'années pour le dabigatran et le rivaroxaban). En comparaison, les antivitamines K (AVK) sont utilisés depuis plus de 50 ans [12]. Parmi les ACOD, le dabigatran bénéficie du plus grand recul d'utilisation et certains experts considèrent que, pour cette raison, cette molécule devrait être utilisée en 1^{ère} intention dans la FA, lorsqu'un ACOD est indiqué [13]. Le rivaroxaban présente également un recul relativement important (env. 10 ans) ce qui en fait une alternative raisonnable [14]. L'apixaban est une molécule plus récente dont le recul est moindre par rapport au dabigatran ou au rivaroxaban. L'édoxaban dernier anti-Xa commercialisé, présente une expérience clinique relativement courte et certaines revues indépendantes estiment que cet anticoagulant présente une place très limitée dans la thérapie anticoagulante [15].

L'intérêt d'un recul important pour une classe thérapeutique aussi critique que celle des anticoagulants, réside avant tout dans les informations de pharmacovigilance collectées sur de grands groupes de patients

Informations cliniques

traités, permettant d'apprécier le profil de sécurité de ces molécules à large échelle. Les nouvelles molécules, dont les effets indésirables rares ne sont pas encore connus, présentent souvent un profil efficacité/risque idéalisé (l'efficacité est démontrée dans le cadre d'études randomisées de phase III, mais la puissance de ces études est insuffisante pour détecter les effets indésirables rares).

COMPARAISON DE L'EFFICACITE ENTRE LES ACOD

En considérant les données actuelles issues des études cliniques, les ACOD présentent tous une efficacité similaire. L'absence d'étude comparative contrôlée entre les ACOD ne permet pas de les différencier sur ce critère et une comparaison indirecte des études cliniques ne permet en aucun cas de tirer de conclusion.

Fibrillation auriculaire : l'efficacité des ACOD a été testée comparativement à la warfarine, avec comme critère d'évaluation : le risque de survenue d'un AVC ischémique/hémorragique ou d'une embolie systémique. Les 4 études, RELY pour dabigatran, ROCKET AF pour rivaroxaban, ARISTOLE pour apixaban et ENGAGE AF TIMI 48 pour édoxaban, ne montraient pas de différence significative en termes de mortalité entre les ACOD et la warfarine [13].

Traitement des maladies thromboemboliques veineuses : dans les études, RECOVER pour le dabigatran, EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE pour le rivaroxaban, AMPLIFY pour l'apixaban et HOSUKAI-VTE pour l'édoxaban, toutes les molécules ont montré une efficacité non inférieure à la warfarine en termes de récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), sur des durées de suivi allant de 6 mois à 1 an [13].

Prévention des événements thromboemboliques en orthopédie : en Suisse, seuls le rivaroxaban et l'apixaban disposent d'une autorisation de Swissmedic pour la prévention des thromboses en cas d'interventions chirurgicales orthopédiques majeures des extrémités inférieures telles que prothèse de la hanche ou du genou. Les 4 essais randomisés pour rivaroxaban (RECORD 1-4), en double aveugle versus énoxaparine, n'a pas démontré d'efficacité supérieure en faveur du rivaroxaban. Les 3 essais randomisés pour apixaban (ADVANCE, ADVANCE-2 et ADVANCE-3), en double aveugle versus énoxaparine, n'ont pas non plus démontré d'efficacité supérieure en faveur de l'apixaban [16-17].

COMPARAISON DU PROFIL DE SECURITE ENTRE LES ACOD

Par rapport aux antivitamines K, les ACOD semblent présenter un risque moindre de saignements majeurs (en particulier les hémorragies intracrâniennes), mais un risque plus élevé d'hémorragies digestives. Les limites méthodologiques des études comparant les ACOD entre eux (études observationnelles non randomisées et contrôlées, comparaisons indirectes d'études contrôlées) ne permettent pas de considérer qu'un ACOD présente un meilleur profil de tolérance en comparaison aux autres ACOD.

Comparaison entre les ACOD et les antivitamines K :

Concernant le risque hémorragique, les ACOD semblent présenter un risque moindre de saignements majeurs (en particulier les hémorragies intracrâniennes), mais un risque plus élevé d'hémorragies digestives [13]. Sur le plan des risques, il est intéressant de relever que l'avantage en faveur des ACOD se chiffre en dixièmes de pourcentage (-0.20 à -0.31% par an pour les hémorragies cérébrales) [8].

Comparaison entre les différents ACOD :

En ce qui concerne la comparaison des ACOD entre eux sur le plan des effets indésirables, l'absence d'études comparatives directes ne permet pas de les différencier. Les seules données disponibles à l'heure actuelle sont issues de comparaisons indirectes des études cliniques contrôlées et d'études observationnelles, dont les limites méthodologiques et les risques de biais sont trop importants pour pouvoir en tirer une conclusion claire. Ces travaux présentent en particulier une grande hétérogénéité de données, une sélection discutable des études incluses (pour les méta-analyses), ainsi qu'un lien flagrant avec les firmes pharmaceutiques [18-20]. Pour ce qui est des études observationnelles de phase IV, on peut citer les

Informations cliniques

travaux de Larsen et de Yao qui indiquent une réduction du risque d'hémorragies intracrâniennes avec une réduction du risque d'hémorragies majeures pour le dabigatran et l'apixaban et un meilleur profil concernant le risque d'hémorragies gastro-intestinales pour apixaban [2 ;19-20], dont les limites sont d'une part une qualité méthodologique discutable et d'autre part une hétérogénéité des données (nombre de patients par groupe et durée de traitement variant de manière importante selon les molécules), ainsi qu'une définition des hémorragies majeures peu claire.

Autres effets indésirables issus des études de phase IV :

L'expérience post-marketing relève de nouveaux effets indésirables non observés au cours des études de phase III. En ce qui concerne le rivaroxaban, anti-Xa bénéficiant du recul le plus important, des troubles musculo-squelettiques, des cas d'agranulocytose et syndromes de Stevens-Johnson, des atteintes hépatiques et des ruptures spléniques spontanées ont été observés [21-24].

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Des interactions cliniquement significatives entre les ACOD et les inhibiteurs/inducteurs enzymatiques sont mises en évidence dans la littérature.

Les ACOD sont tous des substrats de la glycoprotéine-P (Pgp) ; le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par le CYP3A4. Par conséquent il est risqué de prescrire ces molécules en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 et/ou de la Pgp (amiodarone, vérapamil, diltiazem, clarithromycine, rifampicine, carbamazépine, etc.). Si ce risque a été initialement identifié sur la seule base de données in vitro, il est intéressant de relever qu'avec le temps, la littérature publie de plus en plus de cas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les ACOD (en particulier avec les molécules plus anciennes qui bénéficient de davantage de recul).

Dans ce cadre, une étude de cohorte rétrospective a montré que le risque de saignement majeur était significativement augmenté en cas de traitement associant des ACOD avec l'amiodarone (aRR (adjusted rate ratio) 1.37, CI95 % : 1.25-1.50), le fluconazole (aRR 2.35, CI95 % : 1.80-3.07), la rifampicine (aRR 1.57, CI95 % : 1.02-2.41) et la phénytoïne (aRR 1.94, CI95 % : 1.59-2.36) [25].

Deux études cas-témoins canadiennes effectuées auprès de 46'000 patients âgées (≥ 66 ans) sous simvastatine et dabigatran, ont également montré un risque d'hémorragies sévères majoré (OR 1,46 ; CI95% : 1.17-1.82) [26].

La signification clinique de ces interactions à l'échelle individuelle du patient reste difficile à apprécier à ce jour, compte tenu de l'absence de test biologique permettant de mesurer l'effet des ACOD (cf. ci-dessous). Dans ce contexte, il est préférable d'éviter l'association d'inducteurs ou d'inhibiteurs de la Pgp ou du CYP3A4 (p.ex. amiodarone) avec les ACOD et de recourir à une alternative (AVK ou HBPM) lorsque ces situations se présentent [27-28].

MONITORING DE L'EFFET DES ACOD

A l'heure actuelle, il n'existe pas de mesure validée et reconnue de l'activité anticoagulante pour les ACOD, qui permettrait une adaptation de leur posologie.

Si la pharmacocinétique des ACOD est en principe prévisible, ne rendant souvent pas nécessaire le suivi de l'activité anticoagulante, la pratique clinique révèle des situations dans lesquelles cette information pourrait s'avérer utile, voire indispensable (réurrence d'épisodes thrombotiques/hémorragiques sous traitement, altération prévisible de la pharmacocinétique/dynamique, intervention chirurgicale en urgence et suspicion de mauvaise adhérence thérapeutique) [2].

Les tests de coagulation usuels peuvent être utilisés pour évaluer ces différentes situations (tel que taux de prothrombine (TP), temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) et temps de thrombine (TT)) mais ne sont malheureusement que mal corrélés avec les concentrations plasmatiques des ACOD. L'aPTT et le TP peuvent fournir une estimation qualitative de la présence de dabigatran et respectivement de rivaroxaban dans le plasma, mais leur sensibilité est très variable. La plupart des tests de TP ne sont pas modifiés par l'apixaban et les données concernant l'édoxaban sont pratiquement inexistantes. [29]. Pour le dabigatran, le temps de thrombine peut éventuellement être utilisé ; un TT normal exclut tout effet notable du dabigatran.

Informations cliniques

Enfin, le temps de céphaline activée (TCA) permet une estimation grossière de l'inhibition de la coagulation sous dabigatran [30].

Le temps de prothrombine calibré pour le dabigatran et les tests chromatographiques mesurant l'activité anti-Xa calibré pour les trois autres ACOD sont corrélés au taux plasmatiques de ces substances, mais leur résultat ne permet pas d'adaptations posologiques validées [2 ;30]. Les relations entre ces tests et les concentrations d'anticoagulants varient selon les médicaments et les laboratoires, l'interprétation doit être très prudente et devrait être effectuée selon les spécifications locales [31]. En outre, ces tests ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires.

Le tableau 2 indique les principaux effets attendus des ACOD sur les tests de la coagulation [2-4 ;29-30].

Tableau 2. Effet des anticoagulants oraux sur les tests de la coagulation.

INR : International Normalized Ratio ; aPTT : temps de thromboplastine partiel activé ; TT : temps de thrombine ; Anti-Xa : mesure de l'activité anti-a; Anti-IIa : mesure de l'activité anti-IIa ; Ø : pas de modification de l'effet ; ↑ : augmentation de l'effet.

Test	Rivaroxaban	Apixaban	Édoxaban	Dabigatran
INR	↑	(↑)	(↑)	Ø ou ↑
aPTT	↑	↑	↑	↑
TT	Ø	Ø	Ø	↑
Anti-Xa	↑	↑	↑	Ne s'applique pas
Anti-IIa	Ne s'applique pas	Ne s'applique pas	Ne s'applique pas	↑

TRAITEMENT EN CAS D'HEMORRAGIES

Il existe peu de données établies concernant la prise en charge des hémorragies sous ACOD et les recommandations actuelles reposent avant tout sur des avis d'experts. Un antidote pour les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban et édoxaban) n'est toujours pas commercialisé.

L'expérience reste encore limitée concernant la prise en charge des hémorragies sous ACOD. Les recommandations sont principalement basées sur des données précliniques et des avis d'experts. Les mesures générales de prise en charge des hémorragies sous ACOD sont les suivantes : administration de charbon actif si la prise est récente (en principe dans les deux heures), traitements symptomatiques (mesures locales d'hémostase avec compression mécanique, hémostase chirurgicale, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, maintien de la température corporelle, du pH sanguin et de la balance électrolytique). Comme le dabigatran est dialysable, une hémodialyse et hémofiltration peuvent être envisagées [29].

Pour les saignements mettant en jeu le pronostic vital, l'efficacité de concentrés de complexe prothrombinique (PCC) ou de PCC activé, n'a pas été clairement établie. Les risques et bénéfices de ces agents doivent être mis en balance avec le risque de thrombose [29 ;32]. D'autres médicaments comme l'acide tranexamique et la desmopressine interviennent également dans certains protocoles de prise en charge d'hémorragies sous ACOD [30;33-34].

Informations cliniques

L'idarucizumab (Praxbind[®]), antidote du Pradaxa[®], est indiqué chez les patients traités par dabigatran et présentant des saignements sévères non contrôlés. Praxbind[®] est disponible à l'hôpital, stocké dans les services de soins intensifs/surveillance intensive.

L'andexanet alfa est une protéine humaine modifiée conçue pour antagoniser l'activité anticoagulante des inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa. Une fois liés à l'andexanet alfa, les inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban et édoxaban) perdent leur capacité à se fixer et à inhiber le facteur Xa natif, ce qui permet théoriquement la restauration des processus hémostatiques normaux. Cet antidote est en cours de développement pour le traitement des saignements majeurs associés aux inhibiteurs du facteur Xa [35].

Un autre médicament, la ciraparantag ou aripazine, une petite molécule synthétique se liant à tous les anticoagulants à l'exception des antivitamines K est également en cours de développement [2].

EN RESUME

Les avantages/inconvénients des ACOD comparativement aux AVK peuvent être globalement résumés de la manière suivante :

	AVK (antivitamines K)	ACOD (dabigatran / rivaroxaban / apixaban / édoxaban)
Avantages	<ul style="list-style-type: none">- Recul d'utilisation important- Suivi du profil efficacité/risque par un test de laboratoire- Antidote disponible	<ul style="list-style-type: none">- Posologies standardisées- Interactions médicamenteuses et alimentaires moins nombreuses qu'avec les AVK- Antidote disponible pour dabigatran
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">- Grande variabilité interindividuelle, nécessitant un suivi biologique pour l'adaptation posologique- Nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires	<ul style="list-style-type: none">- Pas de suivi possible du profil efficacité/risque par un test de laboratoire- Absence d'antidote pour les anti-Xa (rivaroxaban, apixaban et édoxaban)- Risque de surdosage dans certaines situations cliniques (p.ex. insuffisance rénale)- Interactions médicamenteuses via la PgP (tous les ACOD) et le CYP3A4 pour rivaroxaban et apixaban- Absence d'indicateur permettant de suivre l'observance

Informations cliniques

Les avantages/inconvénients des ACOD entre eux peuvent être globalement résumés de la manière suivante :

	Anti-facteur II		Anti-Xa	
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Édoxaban
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Recul d'utilisation - Dialysable - Antidote disponible 	<ul style="list-style-type: none"> - Recul d'utilisation - Prise une fois par jour 		<ul style="list-style-type: none"> - Prise une fois par jour
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Prise deux fois par jour - Impossibilité d'ouvrir les capsules - Nécessite min. 5 jours d'héparine en début de ttt 		<ul style="list-style-type: none"> - Recul d'utilisation limité - Prise deux fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> - Recul d'utilisation limité - Nécessite min. 5 jours d'héparine en début de ttt

La ComMed décide d'introduire dans la liste des médicaments le Xarelto[®] 15 mg et 20 mg, ainsi que l'Eliaquis[®] 2.5 mg et 5 mg pour les indications de prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire et pour le traitement des TVP/EP et récidives.

Le Xarelto[®] 10 mg est également mis en liste pour les indications orthopédiques (prophylaxie des événements thromboemboliques). Cette introduction a pour but notamment d'éviter des changements de médication aux interfaces (hôpital – milieu ambulatoire), étapes considérées à risque dans la prise en charge médicamenteuse des patients

Bien que le profil efficacité/risque similaire des différents ACOD permettrait un switch entre les différentes molécules (notamment lors d'hospitalisations), la ComMed ne recommande pas de le faire, afin de limiter les risques d'erreurs et de confusions aux interfaces (hôpital – milieu ambulatoire).

Afin de garantir les suites de traitement, le Pradaxa[®] 110 mg et 150 mg, ainsi que le Lixiana[®] 30 mg sont stockés sur les différents sites de soins aigus de l'HJB (St-Imier - Moutier) et de l'H-JU (Delémont - Porrentruy) (ordonnance interne nécessaire).

RÉFÉRENCES :

[1] www.swissmedicinfo.ch

[2] *Rev Med Suisse* 2016 ; 12 : 1453-9

[3] CHUV ; Service d'angiologie ; *Utilisation des anticoagulants oraux* ; 2013

[4] HUG ; Service d'angiologie et d'hémostase ; *Anticoagulants oraux directs* ; 2015

[5] *Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne N°40*

[6] Sharma M ; *Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis*; *Circulation*. 2015 Jul 21;132(3):194-204

[7] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf (Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux)

[8] *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* ; 2017 ; 52 :208-213

[9] *Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease ; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ; version 1. 2017*

[10] *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation ; European society of cardiology ; 2015 ; 17 : 1467-1507*

[11] *Combining antiplatelets and anticoagulants (visual summary) ; BMJ ; 2017*

[12] *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 :911-5

Informations cliniques

- [13] *Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne N°39*
- [14] *Fibrillation auriculaire ; Premiers Choix Prescrire ; juin 2017*
- [15] *Lixiana ; Revue Prescrire ; Juillet 2016 ; 36 (393) : 486-7*
- [16] *Rivaroxaban après prothèse de hanche ou de genou ; Revue Prescrire ; Mai 2009 ; 29 (307) : 326-9*
- [17] *Apixaban après prothèse de hanche ou de genou ; Revue Prescrire ; Mai 2012 ; 32 (343) : 337-41*
- [18] *Lopez J.A ; Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis; BMJ 2017; 359*
- [19] *Larsen T.B; Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study; BMJ 2016; 353*
- [20] *Yao X ; Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation; J Am Heart Assoc. 2016 Jun 13;5(6)*
- [21] *Rivaroxaban : troubles musculosquelettiques ; Revue Prescrire ; nov. 2017 ; 37(409)*
- [22] *Rivaroxaban : agranulocytoses et syndromes de Stevens-Johnson ; Revue Prescrire ; mars 2017 ; 37(401)*
- [23] *Rivaroxaban : atteintes hépatiques ; Revue Prescrire ; juin 2015 ; 35(380)*
- [24] *Rivaroxaban : ruptures spléniques spontanées ; Revue Prescrire ; février 2015 ; 35(376)*
- [25] *DOACs and risk of major bleeding with concomitant medicines. DTB; 2017; 55(12)*
- [26] *Dabigatran : interaction possible avec la simvastatine. PharmaDigest ; fév.2018.*
- [27] <https://online.epocrates.com/interaction-check>
- [28] *Chang SH. Association between use of non-vitamin k oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillations. JAMA 2017 ; 318 :1250-9*
- [29] *An update on the bleeding risks associated with DOACs. DTB ; 2017 ; 55(11)*
- [30] *Utilisation du dabigatran en anesthésie et réanimation ; SGAR_Guidelines ; 2015*
- [31] *Long-term prescribing of new oral anticoagulants ; Aust Prescr 2016;39:200-45*
- [32] *Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne N°34*
- [33] *Traitement par le Rivaroxaban ; SGAR_Guidelines ; 2015*
- [34] *Utilisation de l'apixaban SGAR_Guidelines ; 2015*
- [35] <https://www.portola.com/pipeline/andexanet-alfa-fxa-inhibitor-antidote/>

JF et JW

Remplacement en liste de l'insuline NovoMix 30 par l'Humalog Mix 25

La firme Novonordisk a annoncé le retrait prochain du marché suisse, de son insuline NovoMix 30. Après évaluation des données pharmacologiques et cliniques et après consultation des diabétologues référents, la Commission des médicaments a retenu comme alternative l'Humalog Mix 25.

L'Humalog Mix 25 représente un traitement équivalent au NovoMix 30 (tous deux sont des associations d'insuline rapide et d'insuline isophane), en termes de délai et de durée d'action. Il présente tous deux le même profil efficacité/risque par unité (UI) d'insuline.

D'autre part, le coût du traitement est équivalent entre ces 2 insulines (env. Fr. 14.-/ stylos de 300 UI).

L'alternative proposée par Novonordisk (Ryzodeg) présente en revanche les inconvénients suivants :

- coût plus élevé (+50% par stylo de 300 UI en comparaison au NovoMix 30)
- durée d'action différente de celle du NovoMix 30.

Les patients sous NovoMix 30 peuvent ainsi passer à l'Humalog Mix 25 à la même dose : la dose d'insuline rapide est légèrement inférieure pour l'Humalog Mix (25% versus 30%), mais sans impact clinique pour le patient (selon l'avis des diabétologues et l'expérience acquise au cours de ces 10 dernières années).

JW

Euthyrox® : nouvelle formule

Un nouveau conditionnement de l'Euthyrox® est commercialisé à partir du mois d'avril 2018 : l'emballage extérieur, ainsi que les excipients contenus dans les comprimés ont été modifiés (suppression du lactose remplacé par mannitol et acide citrique). Cette nouvelle composition vise à augmenter la stabilité du principe actif. Bien que le principe actif (lévothyroxine) et le dosage restent inchangés, l'expérience acquise en France lors de ce changement incite à la prudence lors de la transition entre les deux formulations (contrôles plus rapprochés de la TSH).

SN

Nouveau membre de la Commission des médicaments

Juliane Fringeli remplace Mélanie Brulhart au sein de la Commission des Médicaments depuis le 1er janvier 2018. Pharmacienne depuis 6 ans au sein de la Pharmacie interjurassienne, elle est titulaire d'un certificat FPH en pharmacie clinique, obtenu en 2012 à l'issue d'une formation post-grade effectuée dans le cadre de l'Hôpital du Valais.

SN