

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Novembre 2016
Volume 43
Numéro 10

Faut-il revoir la place du paracétamol dans les douleurs liées à l'arthrose ?

> **p. 82**

Informations récentes octobre 2016: acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril, édoxaban, mépolizumab, dapagliflozine, tolvaptan, lumacaftor + ivacaftor, phytoestrogènes

> **p. 86**

Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): publications récentes et situation actuelle

> **p. 88**

Pharmacovigilance: risques cardiovasculaires liés au méthylphénidate

> **p. 90**

**À PARTIR DE 2017:
PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER**

> Inscription pour la version électronique sur www.cbip.be

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le paracétamol est-il encore le premier choix dans les douleurs liées à l'arthrose? La place du paracétamol au premier rang dans la prise en charge des douleurs liées à l'arthrose telle que présentée dans la plupart des directives a récemment été remise en question. Le CBIP estime que le paracétamol reste un premier choix dans les douleurs liées à l'arthrose. En effet, les études qui sont à l'origine de cette remise en question ne sont pas suffisantes pour renvoyer avec certitude le paracétamol au deuxième rang.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés à grande échelle et souvent sur de longues périodes. Ces médicaments sont en général bien tolérés, ce qui contribue à leur usage trop fréquent. Outre les effets indésirables notoires, tels que nausées, diarrhée, céphalées, éruptions cutanées, risque accru d'infections gastro-intestinales et pneumonie, des données suggèrent toutefois aussi des effets indésirables rares mais potentiellement graves. C'est une raison de plus pour réévaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque lors de toute utilisation d'un IPP. Plus d'informations à ce sujet dans le présent numéro.

Le présent numéro est l'avant-dernier numéro des Folia à paraître en version papier. N'oubliez pas de vous abonner à la version électronique sur notre site Web!

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:
specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)
administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITÉ DE RÉDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Université
Gent), A. Crepel, P. De Paep (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman
(Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des Médicaments
et des Produits de Santé), H. Marsily, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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

Editeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales
ou publicitaires.

FAUT-IL REVOIR LA PLACE DU PARACÉTAMOL DANS LES DOULEURS LIÉES À L'ARTHROSE ?

Dans deux récentes méta-analyses d'études randomisées contrôlées, un traitement par le paracétamol (3 à 4 g par jour) en cas d'arthrose du genou et de la hanche n'a pas entraîné de bénéfice cliniquement significatif, par rapport au placebo, sur la douleur et le fonctionnement, quelle que soit la durée du traitement. Les auteurs des méta-analyses, ainsi que des éditoriaux s'y rapportant, remettent en question le paracétamol comme premier choix dans les douleurs liées à l'arthrose. Ils suggèrent qu'un traitement par mobilisation, seul ou combiné à un AINS par voie locale ou à une prise intermittente et de courte durée d'un AINS par voie orale, en tenant compte du risque individuel de complications gastro-intestinales et cardio-vasculaires, constitue la meilleure prise en charge.

Le CBIP estime que ces deux méta-analyses ne permettent pas de modifier fondamentalement la place du paracétamol et des AINS dans les douleurs liées à l'arthrose. Un changement en faveur de l'usage d'AINS par voie orale semble très risqué, vu le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et cardio-vasculaires graves, en particulier chez les patients (généralement âgés) atteints d'arthrose présentant souvent un risque plus élevé d'effets indésirables. Il est frappant que les études n'aient pas montré d'effet cliniquement significatif non seulement avec le paracétamol, mais aussi avec des AINS couramment utilisés, tels que l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib. Dans la pratique, l'abandon du paracétamol comme premier choix fait également l'objet de controverses. Les résultats de ces études incitent toutefois à l'utilisation raisonnée du paracétamol et à (ré)évaluer régulièrement tout traitement. Concernant le profil d'innocuité du paracétamol, nous avons écrit dans les Folia d'avril 2015 que l'on ne dispose pas encore de preuves de qualité suffisante concernant un lien de causalité entre la prise de paracétamol à doses normales et des effets indésirables graves.

Recommandations actuelles concernant la prise en charge des douleurs liées à l'arthrose

Actuellement, la prise en charge des douleurs liées à l'arthrose repose avant tout, selon le Répertoire Commenté des Médicaments [voir chapitre 9.4. Arthrose] et la plupart des autres sources¹, sur des mesures non médicamenteuses telles que : exercices physiques spécifiques, éviter la surcharge et, en cas de surpoids, perte de poids. Si la douleur reste gênante, il peut être utile de recourir à un traitement médicamenteux, en commençant

de préférence par le paracétamol ou, en cas d'arthrose des genoux ou des mains, par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à usage local. Les AINS par voie orale ne sont recommandés qu'en cas de contrôle insuffisant de la douleur (p.ex. en présence d'une composante inflammatoire); le traitement doit alors être le plus court possible en raison des effets indésirables gastro-intestinaux et cardio-vasculaires, et un traitement gastro-protecteur peut être envisagé dans ce dernier cas chez les patients à risque. La place des opioïdes est très limitée en raison du manque de preuves,

1 www.nice.org.uk/guidance/cg177

de l'apparition potentielle d'une dépendance et d'autres effets indésirables importants (entre autres sédation, constipation, vertiges, euphorie, nausées,...), en particulier chez les personnes âgées [voir aussi Folia septembre 2016].

Méta-analyses récentes concernant l'efficacité du paracétamol

Les auteurs de méta-analyses récentes parues dans *The BMJ*² et *The Lancet*³ rapportent que le paracétamol n'est pas plus efficace qu'un placebo en cas de douleurs liées à une arthrose de la hanche ou du genou: dans ces deux méta-analyses, le paracétamol n'était associé qu'à un effet très faible, sans impact clinique, sur la douleur et le fonctionnement. Aucun effet cliniquement pertinent n'a été constaté non seulement avec le paracétamol, mais aussi avec des AINS couramment utilisés tels que l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.

Plus d'info

Dans la méta-analyse de Machado *et al* publiée dans *The BMJ*², l'efficacité du paracétamol a été évaluée par rapport à un placebo dans les douleurs liées à l'arthrose (arthrose de la hanche et du genou). Dix études contrôlées randomisées (RCT) ont été incluses (n = 3.541 patients), ayant évalué l'efficacité immédiate (0-2 semaines) ou à court terme (2-12 semaines) du paracétamol (3 à 4 g par jour) dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose. Les auteurs ont conclu qu'il existait un léger effet statistiquement significatif, mais sans pertinence clinique, sur la douleur et le fonctionnement. Ainsi, en comparaison avec le placebo, le score global des douleurs dans l'immédiat et à court terme ne diminuait que de 3,3 et 3,7 mm sur une échelle d'évaluation de la douleur allant de 0 à 100 mm, ce qui est largement

inférieur au minimum de 9 mm considéré comme cliniquement pertinent.

Da Costa *et al* ont publié les résultats d'une méta-analyse en réseau dans *The Lancet*³. La méta-analyse incluait 74 études randomisées (n = 58.556) et a comparé différentes posologies d'AINS (ibuprofène, naproxène, diclofénac, célécoxib, étoricoxib, lumiracoxib et rofécoxib), de paracétamol et un placebo. Une méta-analyse en réseau repose principalement sur une méthode de comparaison indirecte. Par exemple, en l'absence d'une étude comparative directe entre le diclofénac et le paracétamol, ces molécules sont comparées indirectement à partir d'études ayant comparé le diclofénac à un placebo et le paracétamol à un placebo. Le paracétamol à raison de 3 g ou 4 g par jour était associé à un léger effet, statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, sur la douleur (effet équivalant à une amélioration de 4 mm sur une échelle d'évaluation de la douleur allant de 0 à 100 mm), ce qui est comparable aux résultats provenant de la première méta-analyse. Les résultats ne variaient pas en fonction de la durée du traitement (1 semaine à 12 mois). Même avec bon nombre d'AINS, on n'a pas non plus constaté d'effet significatif: l'ibuprofène à raison de 1.200 ou 2.400 mg/j, le naproxène à 750 ou 1.000 mg/j et le diclofénac à 100 mg/j. Un effet cliniquement pertinent sur la douleur et le fonctionnement a été constaté uniquement avec le diclofénac à 150 mg/j et l'étoricoxib à 60 mg/j (amélioration de 14 mm sur une échelle d'évaluation de la douleur), quelle que soit la durée du traitement.

Les auteurs des méta-analyses, ainsi que des éditoriaux s'y rapportant, remettent en question le paracétamol comme premier choix dans les douleurs liées à l'arthrose.⁴⁻⁶ Ils suggèrent qu'un traitement par mobilisation⁶, seul ou combiné à un AINS par voie locale ou à une prise intermittente et

2 *BMJ* 2015; 350:h1225; doi: 10.1136/bmj.h1225

3 *Lancet* 2016; doi:10.1016/S0140-6736(16)30002-2

4 *Lancet* 2016, editorial; doi: 10.1016/S0140-6736(15)01170-8

5 *BMJ* 2016;352;i1609; doi: 10.1136/bmj.i1609

6 *BMJ* 2015; 350:h1352; doi: 10.1136/bmj.h1352

de courte durée d'un AINS par voie orale, en tenant compte du risque individuel de complications gastro-intestinales et cardiovasculaires^{4, 5}, constitue la meilleure prise en charge.

Méta-analyse concernant l'innocuité du paracétamol

Une synthèse méthodique d'études observationnelles sur les effets indésirables liés au paracétamol⁷ est parue et rapporte une augmentation dose-dépendante de la mortalité totale et des effets indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux graves. Les études originales présentaient toutefois trop de limites pour pouvoir conclure qu'il existe un lien causal entre la prise de paracétamol et les effets indésirables décrits. [voir Folia avril 2015]

Quelques commentaires sur les méta-analyses

- Les études concernant les douleurs liées à l'arthrose sont confrontées à un certain nombre de problèmes: les symptômes sont très variables dans le temps, les groupes de patients sont hétérogènes, l'effet placebo est souvent important et le critère d'évaluation est difficile à standardiser.

L'arthrose est une affection hétérogène dans laquelle les douleurs peuvent varier fortement dans le temps chez un même patient, ce qui entrave l'évaluation des effets sur une période d'étude déterminée. Les signes cliniques sont également très variables. Les patients atteints d'arthrose peuvent donc constituer un groupe très hétérogène au sein d'une étude clinique. Par ailleurs, il est très difficile de standardiser l'évaluation de la douleur et de comparer les différentes échelles d'évaluation de la douleur.

- La population de patients et la durée du traitement dans les études ne sont sou-

vent pas représentatives de la situation en pratique clinique : études menées à court terme chez des patients relativement jeunes et en bonne santé.

Les patients inclus dans les méta-analyses étaient relativement jeunes (au début de la soixantaine en moyenne) et présentaient uniquement une arthrose de la hanche ou du genou. La durée des études de la méta-analyse en réseau variait entre 6 semaines et un an (durée médiane de 12 semaines), avec un schéma posologique fixe, alors que les patients dans la pratique utilisent plus souvent des AINS sur une courte période (≤ 2 semaines).⁴

- La fiabilité des résultats des méta-analyses est également influencée, en dehors de la qualité des études incluses, par la taille du groupe de patients (le nombre d'études et le nombre de patients inclus) ; les produits plus anciens sont ainsi souvent sous-représentés.

Dans la méta-analyse en réseau, il est frappant que l'ampleur de l'effet soit aussi variable pour les différents médicaments et les différentes doses. Les résultats les plus fiables sont ceux obtenus avec les médicaments plus récents (tels que les coxibs), tandis que d'autres médicaments, souvent plus anciens, sont sous-représentés (paracétamol dans 9 des 74 études incluses, contre célécoxib dans 39 études).

- Dans une méta-analyse en réseau, les différents médicaments et les posologies sont comparés de manière artificielle.

Il existe peu d'études comparatives directes ayant comparé différents médicaments dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose. En l'absence d'études comparatives directes entre différents médicaments dans un même groupe de patients, on tente de faire cette comparaison de manière artificielle en ayant recours à une comparaison indirecte (méta-analyse en réseau). Il convient toutefois d'être prudent dans l'interprétation des résultats d'une méta-analyse en réseau, vu que les études sur lesquelles elle se fonde

7 *Ann Rheum Dis* 2016; 75:552-559. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914.

n'ont pas été menées dans des groupes de patients identiques (aux mêmes caractéristiques) et dans un même contexte d'étude.

- Les schémas posologiques des différents médicaments dans la méta-analyse en réseau ne sont pas comparables.

La plus grande efficacité du diclofénac par rapport aux autres AINS dans la méta-analyse en réseau, pourrait éventuellement s'expliquer par le fait que le diclofénac, l'un des AINS les plus puissants, a été relativement surdosé par rapport aux autres médicaments.⁴

- Dans la version préliminaire de la recommandation la plus récente du *NICE* (février 2014), la prescription systématique de paracétamol (3 à 4 g par jour) était déjà remise en question dans l'arthrose du genou et d'autres articulations. Vu la controverse qui s'est développée à ce sujet, la recommandation ne sera révisée qu'après une réévaluation globale de toutes les options pharmacothérapeutiques.

Conclusions du CBIP

- Les résultats de ces récentes méta-analyses ne permettent pas d'en tirer des conclusions généralement applicables et ne justifient pas la réévaluation des recommandations concernant l'usage du paracétamol et des AINS chez les patients atteints d'arthrose. Les études concernant les douleurs liées à l'arthrose comportent un grand nombre de limites ; les méta-analyses (en réseau) dans lesquelles elles sont incluses doivent être interprétées avec encore plus de prudence.

- Vu le profil d'innocuité assez sûr du paracétamol, celui-ci reste pour le moment un premier choix rationnel en cas de douleurs liées à l'arthrose, lorsque les mesures non médicamenteuses ne sont pas suffisantes. Un changement en faveur de l'usage d'AINS par voie orale semble très risqué, en particulier

chez les patients (généralement âgés) atteints d'arthrose présentant souvent un plus grand risque de complications gastro-intestinales, rénales et cardio-vasculaires.⁸ Selon les résultats de cette méta-analyse en réseau, le diclofénac et l'étoricoxib à doses élevées sont efficaces dans les douleurs liées à l'arthrose. Le diclofénac et l'étoricoxib sont toutefois associés à un risque important d'évènements cardio-vasculaires graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès d'origine vasculaire, insuffisance cardiaque) et, en particulier dans le cas du diclofénac, à des complications gastro-intestinales (ulcère gastrique, hémorragies gastro-intestinales) [voir Folia septembre 2014], ce qui les rend inadéquats comme premier choix. Les opioïdes ne constituent pas une alternative bien étayée ni sûre.

- Pour les patients atteints de douleurs liées à l'arthrose, la prise en charge des douleurs par le patient lui-même est essentielle ; le patient doit participer à la décision de recourir ou non à des antidouleurs.

- Le risque d'effets indésirables liés au paracétamol est minime, mais l'hépatotoxicité en cas de surdosage constitue un problème grave. La prudence est particulièrement de mise chez les patients dont le seuil d'hépatotoxicité au paracétamol est abaissé : adultes très maigres (< 50 kg), personnes très âgées et personnes présentant les facteurs de risque suivants : alcoolisme, sous-alimentation chronique, insuffisance hépatique ou rénale [voir Folia avril 2011].

- Les résultats de ces méta-analyses récentes incitent, lors de tout usage de paracétamol dans les douleurs liées à l'arthrose, à évaluer régulièrement les effets du traitement et à interrompre le traitement en l'absence de résultats suffisants.

8 *Age Ageing*. 2013 Mar;42 Suppl 1:i1-57. doi: 10.1093/ageing/afz200.

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

- **Trinomia**® (chapitre 1.16.) est une première association fixe regroupant dans une même gélule l'**acide acétylsalicylique** (100 mg), l'**atorvastatine** (20 mg) et le **ramipril** (2,5 mg, 5 mg ou 10 mg). L'indication reprise dans le RCP de Trinomia® est "la prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires chez les patients contrôlés de façon adéquate avec chacun des composants individuels." La stratégie de combinaison fixe de plusieurs principes actifs ou *polypill* facilite probablement l'observance du traitement mais il n'est pas prouvé qu'elle donnera de meilleurs résultats qu'une stratégie plus classique où les facteurs de risque principaux sont traités individuellement en adaptant les doses. De plus, il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques.¹

- L'**édoxaban** (**Lixiana**®▼; chapitre 2.1.2.3.) est un anticoagulant oral direct (DOAC), auparavant appelé *Novel (non-vitamin K) Oral Anticoagulants* (NOAC). Il s'agit d'un inhibiteur du facteur Xa, tout comme le rivaroxaban et l'apixaban. L'édoxaban a pour indications

- la prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP).

La posologie recommandée est de 60 mg par jour en une seule prise (en cas de TVP ou d'EP, après administration pendant au moins 5 jours d'une héparine). Comme pour les autres inhibiteurs du facteur Xa, les principaux effets indésirables de l'édoxaban consistent en des hémorragies, une anémie, des troubles digestifs et une élévation des enzymes hépatiques. L'insuffisance hépatique est une contre-indication et la prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale. L'édoxaban est un substrat de la P-gp.

Dans les études comparatives de non-infériorité (ENGAGE AF-TIMI48² et Hokusai-VTE³), l'édoxaban est apparu aussi efficace que la warfarine en termes de prévention d'accident vasculaire cérébral, d'embolie systémique ou de récurrence thrombo-embolique. L'édoxaban était associé à un risque moindre d'hémorragies intracrâniennes mais à un risque accru d'hémorragies digestives. L'expérience clinique avec l'édoxaban est encore limitée et on ne dispose pas d'études comparatives avec les autres DOAC. Il n'est donc pas prouvé que l'édoxaban apporte une plus-value par rapport aux autres anticoagulants oraux.⁴

- Le **mépolizumab** (**Nucala**®▼ ; chapitre 4.1.9.), un anticorps monoclonal humanisé anti-interleukine-5, a pour indication le traitement de l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez l'adulte. Alors que la plupart des patients asthmatiques répondent bien au traitement d'entretien clas-

1 *PLOS Medicine* 2015; 12: e1001862 (doi: 10.1371/journal.pmed.1001862)

2 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :2093-104 (doi : 10.1056/NEJMoa1310907)

3 *N Engl J Med* 2013 ; 369 :1406-15 (doi : 10.1056/NEJMoa1306638)

4 *La Revue Prescrire* 2016 ; 393 : 486-7 ; *Pharm Sel* 2016 ; 32 :14-17

sique de l'asthme, une minorité des patients (< 5%) présentent des symptômes persistants malgré des doses élevées de corticostéroïdes inhalés. L'administration de corticostéroïdes par voie orale s'avère dans ce cas nécessaire. Chez bon nombre de ces patients, une inflammation persistante avec un taux élevé d'éosinophiles est constatée. Le mépolizumab, à raison d'une injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, peut être utilisé dans ce cas comme traitement d'entretien en association à d'autres médicaments. Dans les études cliniques, le mépolizumab a entraîné une faible diminution du nombre d'exacerbations annuelles (1 exacerbation en moins/patient/an) et une réduction statistiquement significative des doses nécessaires de corticostéroïdes oraux. Les effets indésirables du mépolizumab sont comparables à ceux de l'omalizumab (surtout des réactions au site d'injection, des céphalées, des douleurs articulaires, des réactions d'hypersensibilité immédiate ou d'apparition retardée). Tenant compte du nombre limité de patients concernés, des incertitudes concernant son efficacité et son innocuité à long terme, et de son coût très élevé, la place du mépolizumab paraît très limitée dans la prise en charge de l'asthme. Un remboursement est prévu par l'INAMI sous certaines conditions (voir www.cbip.be ou www.inami.be).⁵

- La **dapagliflozine (Forxiga®▼**; chapitre 5.1.9.) est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal, tout comme la canagliflozine et l'empagliflozine. L'effet hypoglycémiant des gliflozines repose sur une diminution de l'absorption rénale du glucose provoquant une glucosurie. Les gliflozines sont utilisées

dans le diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques. Les effets indésirables de la dapagliflozine sont comparables à ceux des autres gliflozines (surtout infections urogénitales, candidoses vulvo-vaginales, polyurie avec risque de déshydratation et d'hypotension). Un risque d'acidocétose diabétique a été rapporté avec la dapagliflozine comme avec les autres gliflozines. On ne dispose pas de données quant à un effet de la dapagliflozine sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Des études à long terme s'avèrent nécessaires pour évaluer son innocuité à long terme. Des études comparatives avec les autres gliflozines font défaut et il n'est pas prouvé que la dapagliflozine apporte une plus-value. Tenant compte de l'efficacité limitée sur le taux d'HbA1c, des incertitudes quant à l'innocuité et de l'expérience encore limitée, la dapagliflozine, comme les autres gliflozines, n'est pas un antidiabétique de premier choix.⁶

- Le **tolvaptan (Jinarc®▼**; chapitre 7.4.), un antagoniste de la vasopressine au niveau rénal, est le premier médicament proposé pour la prise en charge de la polykystose rénale autosomique dominante. L'indication reprise dans le RCP est la suivante: «ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique avec des signes d'évolution rapide de la maladie». Les principaux effets indésirables consistent en une hépatotoxicité et des risques de déshydratation. Le tolvaptan est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, et il convient de contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement. Dans une étude clinique, le tolvaptan a permis de réduire

5 *La Revue Prescrire* 2016 ; 36 : 647-9 ; *Pharm Sel* 2016 ; 32 : 37-9

6 *La Revue Prescrire* 2013;33:813; *Pharm Sel* 2012;28:81-3; *Aust Prescr* 2013;36:174-9 (doi:10.18773/austprescr.2013.071)

le volume rénal total (évalué à l'IRM) après 3 ans, mais il n'a pas empêché la croissance des kystes, ni permis leur régression. L'effet bénéfique disparaît à l'arrêt du traitement, ce qui impose un traitement chronique par le tolvaptan alors que son innocuité à long terme est incertaine. Le rapport bénéfice-risque du tolvaptan n'est donc pas encore clair.⁷

- **Orkambi**®▼ (chapitre 20.3.) est une association fixe d'**ivacaftor** (déjà disponible en monothérapie sous le nom Kalydeco®) et de **lumacaftor** pour le traitement de la mucoviscidose causée par certaines mutations du gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) impliquée dans la production du mucus. Les principaux effets

indésirables consistent en de la dyspnée, de la diarrhée, des nausées et une hépatotoxicité. Dans les études cliniques, l'association ivacaftor + lumacaftor a entraîné par rapport au placebo une amélioration de la fonction respiratoire (évaluée par le VEMS) et une diminution d'environ 30 à 40% des exacerbations bronchiques nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse. Il n'est toutefois pas clair dans quelle mesure cette association apporte une plus-value par rapport à l'ivacaftor seul.⁸

- La spécialité **Gynosoya**® (chapitre 6.3.1.4.) qui était utilisée dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause, est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de **phytoestrogènes**.

7 www.vidal.fr/actualites/19730/jinarc_tolvaptan_premier_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_la_pkrd/

8 *N Engl J Med* 2015; 373:220-31 (doi: 10.1056/NEJMoa1409547) avec éditorial *N Engl J Med* 2015;373:274-6 (doi: 10.1056/NEJMe1504059)

EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP): PUBLICATIONS RÉCENTES ET SITUATION ACTUELLE

Il ressort de données observationnelles de plus en plus nombreuses que l'utilisation régulière d'IPP est susceptible de provoquer des effets indésirables rares mais potentiellement graves. Des cas de néphropathie, de démence, d'infections gastro-intestinales, de pneumonie, de fractures osseuses et de malabsorption de magnésium et de vitamine B12 ont été décrits. Bien qu'un lien causal entre l'utilisation d'un IPP et ces effets indésirables n'ait pas été clairement démontré, et que leur fréquence est probablement faible, il est important d'évaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque de tout traitement par un IPP en étant attentif entre autres à ces effets indésirables. Il est recommandé de ne prescrire un IPP que dans des indications étayées, à la plus faible dose possible, et de réévaluer régulièrement le traitement.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont, en Belgique comme dans d'autres pays, des médicaments qui sont souvent prescrits et de manière prolongée. Les indications étayées des IPP sont principalement l'oesophagite de reflux ainsi que la prévention et le traitement

de l'ulcère gastro-duodénal; il existe peu d'études concernant leur utilisation en cas de dyspepsie qui ne soit pas due à un reflux ou en cas d'autres symptômes gastro-intestinaux [voir Fiche de transparence sur les troubles gastriques]. L'expérience depuis plusieurs dé-

cennies avec ces médicaments révèle que les IPP sont en général bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, de la diarrhée, des céphalées et des éruptions cutanées; on observe également souvent un rebond du reflux suite à l'arrêt du traitement, ce qui peut mener à une reprise injustifiée du traitement.

Par ailleurs, il existe de plus en plus d'indices à propos d'effets indésirables rares mais potentiellement graves lors de l'utilisation régulière d'IPP. La plupart de ces données se basent sur des études observationnelles, un type d'études très sensible aux facteurs confondants et dont on peut déduire une association mais pas de lien causal.

- **Néphropathie**: il ressort de 2 études de cohorte prospectives récemment publiées que l'utilisation régulière d'IPP augmente le risque d'insuffisance rénale *chronique* de 30 à 50 % en comparaison avec la non-utilisation d'IPP ou l'utilisation d'antihistaminiques H₂^{1,2}. On savait déjà que l'utilisation d'IPP est susceptible de provoquer une néphrite interstitielle *aiguë* [voir Folia mars 2007], ce qui a été confirmé dans plusieurs études récentes³.

- **Démence**: il ressort d'une étude de cohorte prospective récemment publiée que l'utilisation régulière d'IPP chez des personnes âgées est associée à une augmentation

d'environ 40 % du risque de développer une démence, en comparaison avec la non-utilisation⁴. Il n'y a pas d'explication plausible à la survenue de cet effet indésirable.

- **Infections gastro-intestinales**: d'après une méta-analyse d'études observationnelles, l'utilisation d'IPP augmente de 70 % le risque d'infections gastro-intestinales, entre autres à *Clostridium difficile*, en comparaison avec la non-utilisation³ [voir aussi Folia mai 2012].

- **Pneumonie**: les données concernant l'utilisation d'IPP et le risque de pneumonie acquise en communauté (PAC) ne sont pas univoques : certaines études ont constaté un risque accru de PAC, d'autres non³.

- **Ostéoporose et risque de fractures**: d'après une méta-analyse d'études observationnelles, l'utilisation régulière d'IPP augmente d'environ 30 % le risque de fractures ostéoporotiques³ [voir aussi Folia avril 2009].

- **Malabsorption de magnésium et de vitamine B₁₂**: des cas d'hypomagnésémie [voir aussi Folia juillet 2013] et de carence en vitamine B₁₂ ont surtout été décrits suite à l'utilisation prolongée d'IPP³.

- **Lupus érythémateux cutané**: un traitement par IPP pourrait dans de rares cas provoquer le développement d'un lupus érythémateux cutané subaigu [voir Folia février 2016].

1 *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46 (doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193)

2 *J Am Soc Nephrol* 2016 (doi : 10.1681/ASN.2015121377), publication en ligne le 14/04/2016

3 *JAMA Intern Med* 2016;176:172-4 et *CMAJ* 2015 (doi: 10.1503/cmaj.150570)

4 *JAMA Neurology* 2016 Feb 15 (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791) avec éditorial (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4931), publication en ligne le 01/04/2016

RISQUES CARDIO-VASCULAIRES LIÉS AU MÉTHYLPHÉNIDATE

Une certaine inquiétude existe déjà depuis un certain temps au sujet des risques cardio-vasculaires (mort cardiaque subite, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, arythmies, hypertension) liés à l'usage chronique du méthylphénidate et de l'atomoxétine, des stimulants centraux. Les données provenant d'études de cohorte rétrospectives menées chez des enfants souffrant d'un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* ou ADHD) sont rassurantes, mais ces études ont des limites et une légère augmentation du risque n'est pas à exclure (voir Folia mai 2012 et février 2016).

Une nouvelle étude de cohorte rétrospective parue dans *The BMJ* a inclus des enfants atteints d'ADHD chez lesquels un problème cardio-vasculaire a été constaté pendant un traitement par le méthylphénidate (l'atomoxétine n'a pas été étudiée). L'étude a évalué le moment auquel survenaient les effets indésirables cardio-vasculaires chez ces patients.⁵ Cette étude concernait une population sélectionnée d'enfants avec entre autres une prévalence plus élevée de malformations cardiaques congénitales (x 5) et une consommation plus élevée d'antipsychotiques (x 2,5).⁶ C'est pourquoi ces résultats ne peuvent pas être simplement extrapolés à la population générale.

L'étude révèle que, par rapport aux périodes sans traitement, le risque d'arythmies cardiaques (p. ex. tachycardie paroxystique, bloc AV, fibrillation auriculaire et flutter) était doublé peu après le début (dans les 3 premiers jours) du traitement au méthylphénidate, et que le risque d'infarctus du myocarde augmentait également (x 2 à 2,5) après 1 à 8 semaines. L'augmentation du risque d'arythmies cardiaques est significative sur toute la période de traitement (durée de traitement

médiane de 6 mois) et concerne particulièrement le sous-groupe d'enfants présentant des malformations cardiaques congénitales. Chez ces derniers, le risque d'arythmies cardiaques pendant le traitement est multiplié par 3,5. En revanche, le risque absolu reste très minime chez les patients sans malformations cardiaques, même s'il existe une légère augmentation statistiquement significative. On n'a pas constaté de risque accru d'hypertension, d'AVC ou d'insuffisance cardiaque.⁵

Usage rationnel du méthylphénidate et de l'atomoxétine chez les enfants atteints d'ADHD

- Le méthylphénidate et l'atomoxétine ne peuvent être utilisés qu'après un diagnostic formel d'ADHD établi par une équipe spécialisée, et ce pour autant qu'une prise en charge non médicamenteuse s'avère insuffisante.
- Avant d'instaurer un traitement, il convient de dépister une hypertension ou des (antécédents de) maladies cardio-vasculaires en effectuant une anamnèse et un examen clinique. Ce sont en effet des contre-indications à l'utilisation du méthylphénidate et de l'atomoxétine.
- Il convient d'être vigilant lors de la prescription de méthylphénidate ou d'atomoxétine en association à d'autres médicaments susceptibles de provoquer des arythmies, comme par exemple les médicaments allongeant l'intervalle QT, tels que certains antidépresseurs et antipsychotiques [voir Introduction 6.2.2. du Répertoire Commenté des Médicaments]. Il convient d'être attentif à l'apparition d'arythmies cardiaques, notamment en début de traitement.

Note: les références sont disponibles en fin d'article sur notre site Web.

