

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Mars 2016
Volume 43
Numéro 3

Médicaments dans l'abus d'alcool et la dépendance à l'alcool.
Partie 1: le sevrage alcoolique

> **p. 19**

Répertoire Commenté des
Médicaments édition 2016 et
nouveau site web du CBIP

> **p. 23**

La place de la colchicine dans la
prise en charge de la péricardite:
données récentes

> **p. 25**

Bon à savoir: la prévalence élevée
de la souche influenza B/Victoria,
constatée au début de l'épidémie
de grippe actuelle, constitue-t-elle
un problème?

> **p. 26**

Pharmacovigilance:
bisphosphonates et risque
d'ostéonécrose du conduit auditif
externe

> **p. 27**

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

> **p. 27**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Chez une part importante des personnes qui boivent, la consommation d'alcool mène à des abus et à une dépendance, ce qui pose de multiples problèmes sociaux et médicaux. Il n'est pas facile d'agir à ce niveau: les médicaments ne peuvent apporter qu'une aide limitée, mais ils sont parfois d'une importance vitale. Le présent numéro des Folia se penche sur le rôle des médicaments dans le sevrage éthylique et un prochain numéro traitera de la prévention de récurrences.

La rubrique "Informations récentes" ne paraîtra pas ce mois-ci. Exceptionnellement, aucun nouveau médicament qui a été mis ou retiré du marché ne mérite d'être mentionné dans les Folia.

L'usage de la colchicine dans la péricardite ne figure pas parmi les indications dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il existe toutefois des indices selon lesquels la colchicine pourrait avoir une place dans cette indication. Nous tentons de déterminer cette place dans ce numéro des Folia.

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 (Universiteit 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 (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit
Gent), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit 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),
J. Van Campen, 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.

MÉDICAMENTS DANS L'ABUS D'ALCOOL ET LA DÉPENDANCE À L'ALCOOL

PARTIE 1: LE SEVRAGE ALCOOLIQUE

En cas de sevrage alcoolique planifié ou non, des symptômes de sevrage peuvent survenir, et il existe un risque accru d'encéphalopathie de Wernicke.

- Des symptômes de sevrage légers à modérément sévères ne nécessitent souvent pas de traitement médicamenteux. Dans la prévention et le traitement de symptômes de sevrage sévères (p.ex. convulsions, *delirium*), une benzodiazépine constitue le premier choix.

- Etant donné que l'encéphalopathie de Wernicke est souvent méconnue, il est recommandé d'administrer de la thiamine (vitamine B₁) à titre préventif chez tous les patients en phase de sevrage alcoolique. La thiamine est également la base du traitement de l'encéphalopathie de Wernicke.

Ce texte traite du sevrage alcoolique; la Partie 2, qui paraîtra dans un prochain numéro des Folia, discutera de la prévention des rechutes.

Introduction

- Une consommation problématique d'alcool est fréquente et peut mener à un abus d'alcool et à une dépendance à l'alcool (*alcohol use disorder*) avec entre autres un état de manque ou *craving*, de la tolérance et des symptômes de sevrage à l'arrêt (DSM-5)¹. Il s'agit d'un problème complexe, avec des conséquences sur le plan psychique, physique et social, et une importante mortalité à long terme. Par ailleurs, il ressort d'un rapport récent du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE Reports 258As, voir références) que seule une minorité des personnes touchées par un problème d'alcoolisme font appel à une aide professionnelle; le rapport propose un certain nombre de mesures afin de réduire cette absence de prise en charge.

- La prise en charge de l'abus d'alcool et de la dépendance à l'alcool ne se justifie évidemment que chez les patients motivés. Pendant toute la durée de la prise en charge, des interventions psychosociales sont extrêmement importantes, certainement aussi en cas de

traitement médicamenteux.

Sevrage alcoolique

- Le sevrage alcoolique implique que la prise d'alcool est brusquement arrêtée ou fortement diminuée. Ceci peut se faire de manière programmée, p.ex. comme première étape dans la prise en charge de l'abus d'alcool ou de la dépendance à l'alcool en milieu spécialisé, mais cela survient aussi souvent de manière non programmée ou involontaire, p.ex. en cas d'hospitalisation pour une maladie intercurrente. La plupart des données concernant la prise en charge médicamenteuse sont obtenues dans le cadre d'un sevrage programmé sous supervision spécialisée.

- La question de savoir si un patient doit être hospitalisé pendant la phase de sevrage alcoolique dépend du risque d'évolution sévère de la phase de sevrage (ce risque est élevé p.ex. en cas d'antécédents de convulsions ou de *delirium* lors d'une abstinence), de l'existence d'une affection physique ou mentale majeure sous-jacente et du soutien social disponible. En cas d'apparition de symptômes de sevrage sévères, une hospitalisation est toujours indiquée.

- Il est important d'informer le patient des symptômes possibles, de le rassurer, de créer

1 <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfactsheet/dsmfact.pdf>

un environnement apaisant et de veiller à une hydratation suffisante. Les pathologies sous-jacentes doivent être traitées.

- La prise en charge des symptômes de sevrage et de l'encéphalopathie de Wernicke, une affection neurologique dont le risque est accru pendant la phase de sevrage alcoolique, est discutée ci-dessous. Etant donné la gravité de certains symptômes de sevrage et de l'encéphalopathie de Wernicke, leurs complications potentielles et leur issue parfois fatale, il est crucial d'être particulièrement attentif à l'évaluation de ce risque.

Symptômes de sevrage

Les symptômes de sevrage sont fréquents et débutent le plus souvent dans les 6 à 8 heures après la dernière prise d'alcool, culminent après 72 heures environ, et durent jusqu'à une semaine. Les symptômes consistent surtout en tremblement, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, sudation, fièvre, hyperglycémie, angoisse et symptômes dépressifs. Chez 3 à 5 % des patients, ils évoluent vers une situation sévère, avec p.ex. des convulsions généralisées (le plus souvent dans les 12 à 48 heures après la dernière prise d'alcool) et un *delirium tremens* (caractérisé entre autres par une fièvre élevée, des tremblements généralisés, des hallucinations et une confusion prononcée, le plus souvent dans les 48 à 72 heures après la dernière prise d'alcool). Les symptômes de sevrage peuvent être analysés et quantifiés au moyen d'un questionnaire comme le *revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar)* (un score de 20 ou plus correspond à des symptômes de sevrage sévères); le CIWA-Ar peut être un instrument utile dans la décision de recourir ou non à un traitement médicamenteux (voir plus loin).

Encéphalopathie de Wernicke

Chez les patients qui abusent de l'alcool de manière chronique, une carence en thiamine (vitamine B₁) est fréquente; celle-ci s'explique

surtout par un régime déficient (prise insuffisante de thiamine) et par une perturbation de la résorption de thiamine chez ces patients. Une carence importante en thiamine peut causer des problèmes neurologiques sévères telle une encéphalopathie de Wernicke, caractérisée par une confusion, une ataxie et des troubles oculaires (entre autres nystagmus, ophtalmoplégie). On estime que le risque d'encéphalopathie de Wernicke est encore plus accru pendant la phase de sevrage alcoolique. L'encéphalopathie de Wernicke est un diagnostic difficile à poser, et le tableau clinique est souvent méconnu; une approche très prudente est dès lors recommandée.

Médicaments

Les symptômes de sevrage légers à modérément sévères disparaissent souvent spontanément, sans nécessité de recourir à un traitement médicamenteux. Les benzodiazépines sont les médicaments de premier choix dans la prévention et le traitement des symptômes de sevrage sévères. En ce qui concerne l'encéphalopathie de Wernicke, la thiamine joue un rôle important.

1. Benzodiazépines

- Les benzodiazépines sont nettement plus efficaces qu'un placebo en prévention des symptômes de sevrage sévères. Dans des études comparatives entre benzodiazépines, aucune différence d'efficacité n'a pu être démontrée.

- Dans les recommandations, on opte chez la plupart des patients pour une benzodiazépine à longue durée d'action tel le diazépam. Chez les personnes âgées et les patients atteints d'une affection hépatique, il existe un risque d'accumulation et de sédation exagérée avec les médicaments à longue durée d'action, et on opte souvent pour une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire tel le lorazépam ou l'oxazépam. L'administration par voie orale est en principe à préférer. En cas d'agitation sévère, de convul-

sions ou de *delirium tremens*, il peut être nécessaire d'administrer une benzodiazépine par voie intraveineuse. On peut également opter pour une administration par voie rectale en cas de convulsions, ou par voie intramusculaire (pour le diazépam, la résorption après administration intramusculaire est variable et incomplète [en ce qui concerne la prise en charge des convulsions tonico-cloniques, voir Folia de septembre 2015]).

- Lors de l'emploi de benzodiazépines dans cette population à risque, il convient d'être particulièrement attentif à l'apparition d'une sédation exagérée, de troubles de la mémoire et de dépendance. Il est dès lors recommandé de limiter autant que possible la dose et la durée du traitement (dans de nombreux cas, seulement quelques heures). L'administration de benzodiazépines en fonction des symptômes (à l'aide du questionnaire CIWA-Ar, voir plus haut) plutôt que suivant un schéma posologique dégressif fixe, permet de raccourcir la durée du traitement et de diminuer la dose totale de benzodiazépines, sans augmentation de l'incidence de convulsions ou de *delirium*. Un schéma en fonction des symptômes exige toutefois une mise en observation régulière et rigoureuse du patient, et il ne peut dès lors se faire qu'en milieu hospitalier ou spécialisé.

- "Prévention ou traitement du syndrome de sevrage" est mentionné comme indication dans le RCP de plusieurs spécialités à base de diazépam (situation au 01/02/16). "Alcoolisme (predelirium et *delirium tremens*)" est mentionné comme indication dans le RCP des spécialités à base de clorazépatate (comprimés à 50 mg) (situation au 01/02/16).

2. Antiépileptiques, clonidine et antipsychotiques

Les antiépileptiques (p.ex. carbamazépine), la clonidine et les antipsychotiques (p.ex. halopéridol) ont également été étudiés dans la

prévention et le traitement des symptômes de sevrage sévères, mais les données concernant leur efficacité sont plus limitées et moins univoques que pour les benzodiazépines, et il n'existe aucune étude comparative avec les benzodiazépines. Ce ne sont dès lors pas des médicaments de premier choix. Par ailleurs, le risque de convulsions est accru avec les antipsychotiques. Les antipsychotiques peuvent toutefois avoir une place en cas d'agitation importante ou d'hallucinations, comme traitement adjuvant à une benzodiazépine. Aucune des sources consultées ne recommande l'emploi du tiapride, un antipsychotique qui peut, selon le RCP, être utilisé en cas d'agitation psychomotrice pendant le sevrage alcoolique.

3. Thiamine

- La thiamine constitue la base de la prévention et du traitement de l'encéphalopathie de Wernicke. Dans le cadre du sevrage alcoolique, l'administration de thiamine est recommandée à titre *préventif* chez tous les patients, certainement chez les patients sous-alimentés qui présentent des symptômes de sevrage sévères. Chez les patients présentant un diagnostic suspecté ou confirmé d'encéphalopathie de Wernicke, la thiamine est administrée à titre *curatif*. Le pronostic dépend de la vitesse à laquelle la carence en thiamine est corrigée. En l'absence de traitement ou en cas de traitement trop tardif, l'issue est souvent fatale. En cas de prise en charge adéquate, l'ataxie, les problèmes oculaires et la confusion disparaissent souvent rapidement, mais un syndrome de Korsakoff apparaît chez de nombreux patients: il s'agit d'une complication chronique, souvent irréversible, qui se caractérise entre autres par une amnésie à court terme.

- Bien que beaucoup d'incertitudes subsistent quant à la dose optimale, la voie d'administration et la durée du traitement de la thiamine, les re-

commandations générales suivantes peuvent être données (la thiamine est souvent administrée en association avec d'autres vitamines du groupe B).

- *A titre préventif*: 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), 1 x par jour pendant 3 à 5 jours.
- *Suspicion d'encéphalopathie de Wernicke ou à titre curatif*: 500 à 750 mg i.v., 3 x par jour pendant 2 à 3 jours; en cas de résultat positif, poursuivre avec 250 mg par voie parentérale (i.m. ou i.v.), 1 x par jour pendant 3 à 5 jours ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de réponse.

- Après administration intraveineuse de thiamine, des réactions anaphylactiques ont été rapportées, mais l'incidence semble très faible (évaluée à 2 à 4 cas par million d'administrations), et ce risque n'est pas une raison pour ne pas administrer de thiamine par voie intraveineuse. En cas d'administration intramusculaire, le risque de réactions anaphylactiques est encore plus faible, mais la résorption de thiamine est incomplète.

- Chez les personnes présentant une carence en thiamine, une perfusion de glucose ne peut pas être donnée sans administration de thiamine, étant donné le risque de déclenchement ou d'aggravation de l'encéphalopathie.

- Outre la phase de sevrage alcoolique, d'autres facteurs de risque d'encéphalopathie de Wernicke sont présents chez les patients ayant une consommation excessive d'alcool ou une dépendance à l'alcool: régime déficient ou malnutrition, hospitalisation en raison d'une maladie intercurrente, pathologie hépatique induite par l'alcool. Un traitement préventif systématique par la thiamine est également recommandé chez ces patients (pour la dose, voir plus haut « A titre préventif »).

- Certaines directives recommandent également d'administrer systématiquement de la thiamine à titre préventif aux alcooliques qui ne présentent pas de facteurs de risque spécifiques d'encéphalopathie de Wernicke (une dose de 50 mg par voie orale deux fois par jour est alors recommandée) [n.d.l.r.:

la thiamine peut être prescrite en magistrale]. Cette recommandation n'est pas étayée par des preuves quant à un effet préventif, mais sur le fait que (1) la marge thérapeutique-toxique de la thiamine est très large, (2) les patients qui consomment de l'alcool de manière excessive ou sont dépendants à l'alcool sont fréquemment carencés en thiamine, et (3) le diagnostic d'encéphalopathie de Wernicke est souvent méconnu.

- Dans certaines recommandations, la thiamine est également recommandée comme traitement à long terme dans le syndrome de Korsakoff: 50 mg par voie orale 2 x par jour.

Quelques références

- Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. KCE Reports 258B (04/01/16), sur www.kce.fgov.be (terme de recherche « KCE Reports 258B »).

- *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD008537. Doi:10.1002/14651858.CD008537.pub2.

- *Idées-Forces tirées de Prescrire* (version novembre 2013). Via le site Web de *La Revue Prescrire* (www.prescrire.org): « En bref », « Prévention des complications » et « Traitement des formes sévères ».

- Multidisciplinaire richtlijn (Pays-Bas). Via www.diliguide.nl/document/1843/implementation-multidisciplinaire-richtlijn-stoornissen-in-het-gebruik-van-alcohol.html

- NICE-guidelines (CG100), juin 2010, via www.nice.org.uk/guidance/cg100

- NICE-guidelines (CG115), février 2011, via <http://www.nice.org.uk/guidance/cg115>

- Site Web de *Domus Medica* (www.domus-medica.be/documentatie/dossiers/alcohol.html) et de la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG: www.ssmg.be/cellules-specifiques/alcool)

RÉPERTOIRE COMMENTÉ DES MÉDICAMENTS ÉDITION 2016 ET NOUVEAU SITE WEB DU CBIP

La **version imprimée** du Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2016, sera distribuée à partir du mois de mai. Cette version imprimée reprend les spécialités commercialisées en Belgique au 15 janvier 2016.

La **version électronique** du Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2016, est déjà disponible sur notre site Web; les spécialités sont actuellement mises à jour jusqu'au 15 mars 2016. Sur le site Web, ainsi que dans les applications pour smartphone et tablette¹, les spécialités sont mises à jour mensuellement. Le **nouveau site Web du CBIP** vient également d'être lancé.

Changements au niveau du contenu

- Les **textes introductifs de tous les chapitres** ont, comme chaque année, été mis à jour, notamment grâce à la collaboration de nombreux experts. Ces textes introductifs visent à positionner les médicaments, avec leurs principaux avantages et inconvénients. Vous retrouverez plus d'explications sur l'objectif et le contenu des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction (voir Intro.2.).
- Les **voies d'administration et les formes pharmaceutiques** des spécialités médicamenteuses ont été révisées et adaptées aux normes internationales. Elles sont mentionnées en fonction des données des RCP, en utilisant les termes normalisés ou dérivés de l'*European Directory for the Quality of Medicines & Healthcare* (EDQM) (plus d'informations sur <https://standard-terms.edqm.eu/stw/default/index>). Certains termes sont expliqués dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.3.). Grâce à cette standardisation, les données concernant les voies d'administration et les formes pharmaceutiques sont exprimées de ma-

nière plus logique. Ceci permet, à partir des caractéristiques spécifiques, de faire des différences cliniquement significatives entre les formes et de les mettre à profit; par exemple un comprimé enrobé ou pelli-culé est plus facile à avaler qu'un comprimé normal.

- La rubrique « Indications » du Répertoire ne mentionne que des indications figurant dans le RCP; elles sont souvent présentées sous forme abrégée, et le plus souvent, on ne mentionne qu'une sélection des indications considérées par la rédaction comme étant les plus pertinentes. Pour être plus clair, le titre de la rubrique a été modifié comme suit : « **Indications (synthèse du RCP)** ». L'utilisation éventuelle d'un médicament en dehors des indications approuvées (utilisation *off label*) est mentionnée, si cela se justifie, dans la rubrique « Positionnement ».
- Un certain nombre de **médicaments hormonaux utilisés dans le traitement de tumeurs** (p.ex. le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase) ont été déplacés vers le chapitre « Médicaments antitumoraux ».
- Pour la plupart des **médicaments anti-tumoraux**, nous ne mentionnons plus d'**indications**. Ces indications ne sont généralement utiles que pour des médecins très spécialisés, et pour de nombreux médicaments, de nouvelles indications viennent régulièrement s'ajouter. C'est pourquoi nous renvoyons à ce sujet au RCP (facile à consulter à partir du site Web). Il en est de même pour les **immunomodulateurs utilisés dans les maladies immunitaires chroniques** dont les indications ont été fortement simplifiées pour cette même raison, et pour lesquelles nous renvoyons au RCP pour plus de détails.

1 Les applications pour smartphone et tablette sont téléchargeables gratuitement sur *App Store* ou *Google Play Store* (chercher sur « cbip » ou « répertoire des médicaments »).

- **Les médicaments dont la dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale** ont été contrôlés systématiquement. Les principales sources utilisées à cet effet étaient la « Recommandation de bonne pratique. Insuffisance rénale chronique » de la SSMG², (Domus Medica: « Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Chronische nierinsufficiëntie »³), les RCP, le *British National Formulary* et le *Farmacotherapeutisch Kompas*. Lorsqu'une adaptation de la dose s'avère nécessaire, ceci est mentionné dans la rubrique « Précautions particulières ».
- La liste des **médicaments associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes**, a été révisée. Nous nous sommes basés en premier lieu sur les listes mentionnées sur le site Web de CredibleMeds® (www.crediblemeds.org) et sur les listes reprises dans le *Stockley's Drug Interactions*. Vous retrouverez plus d'informations dans Intro.6.2.2.
- Les **doses des antidépresseurs** ont été révisées. Sur base des données des RCP, nous mentionnons une dose initiale, une dose d'entretien classique et une dose quotidienne maximale.

Autres modifications

- La liste des « **Sources et liens** » (auparavant appelée « Annexe »), reprenant des adresses et des manuels utiles, des périodiques et des sites Web sur les médicaments, n'est plus insérée dans la version imprimée du Répertoire. Une liste d'utilisation plus efficace et plus pratique est accessible en cliquant sur « Le CBIP », dans la barre de navigation du site ou via www.bcfi.be/ref.
- Les « **fiches jaunes** » (utilisées pour notifier des suspicions d'effets indésirables) **ne sont plus distribuées avec le Répertoire**. Les fiches jaunes peuvent être obtenues sur de-

mande auprès du Centre Belge de Pharmacovigilance. Sur le site Web www.fichejaune.be (DocCheck requis), il est possible de notifier en ligne les effets indésirables au Centre de Pharmacovigilance; l'icône jaune sur notre site, au niveau des articles des Folia « Pharmacovigilance », renvoie au site www.fichejaune.be.

- Une version PDF du Répertoire édition 2016 est disponible sur www.cbip.be, en cliquant sur « Espace de téléchargement » dans la barre de navigation du site.

Le nouveau site Web du CBIP

Ce qui sera le plus frappant pour le visiteur entre l'ancien site Web et le nouveau, c'est que ce dernier a été conçu de manière beaucoup plus dynamique. Ceci signifie que le site n'affiche plus des pages statiques reproduisant tel quel le contenu du Répertoire imprimé, mais que la réponse à une recherche correspond davantage à une question concrète. Dans cette première version de ce modèle dynamique, les commentaires scientifiques (textes introductifs, positionnement, indications, effets indésirables etc.) sont déjà placés plus près des données administratives d'un médicament (composition, prix et modalités de remboursement, RCP etc.). Progressivement, nous continuerons de développer ce modèle. Nous sommes conscients du fait qu'un tel changement demande un effort d'adaptation à nos visiteurs, mais nous sommes convaincus du bénéfice que représente ce changement. Les commentaires concernant le site Web sont particulièrement les bienvenus (sur informatique@cbip.be) et seront certainement pris en considération.

Comment recevoir un exemplaire du Répertoire?

Voir les informations à ce sujet dans le communiqué dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web.

2 www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/insuffisance_renale.pdf

3 www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/753-chronische-nierinsufficiëntie/file.html

LA PLACE DE LA COLCHICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA PÉRICARDITE : DONNÉES RÉCENTES

Ces dernières années, un intérêt croissant est porté à l'utilisation de la colchicine dans la prise en charge de la péricardite. Il ressort d'études randomisées que la colchicine à faible dose (0,5-1 mg par jour) pendant 3 à 6 mois, associée à un traitement de courte durée par l'acide acétylsalicylique ou un AINS, est efficace dans la prévention des récurrences de péricardite. La colchicine peut avoir une place chez les personnes atteintes de péricardite récidivante, mais il est important de respecter les contre-indications (insuffisance rénale grave, insuffisance hépatique), d'être vigilant quant aux interactions (entre autres avec le pamplemousse) et d'assurer le suivi du patient pendant le traitement. La prévention de la péricardite ne figure pas parmi les indications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la colchicine.

- Le traitement de référence de la péricardite aiguë consiste en un traitement anti-inflammatoire par l'acide acétylsalicylique ou un AINS. L'utilisation de corticostéroïdes a été en grande partie abandonnée, étant donné qu'ils prolongeraient l'évolution de la maladie et augmenteraient le risque de récurrences. Après un premier épisode de péricardite aiguë, le risque de récurrence est de 10 à 30 %. Après un deuxième épisode, ce risque augmente jusqu'à 50 %.

- Ces dernières années, plusieurs études randomisées ont été publiées concernant l'efficacité de la colchicine dans la prévention des récurrences de péricardite. Dans toutes les études, les patients ont été randomisés pour recevoir de la colchicine à faible dose (0,5-1 mg en fonction du poids corporel) ou un placebo pendant 3 à 6 mois, en association avec un traitement de courte durée par l'acide acétylsalicylique ou un AINS durant 7 à 10 jours. On a évalué aussi bien les patients présentant un premier épisode de péricardite aiguë¹ que les patients présentant une première récurrence¹ ou plusieurs récurrences² de péricardite. Dans toutes les études, la colchicine s'avérait efficace dans la prévention des récurrences de péricardite: le NNT (*Number Needed to Treat*) était systématiquement de 5 environ. Dans les études, le risque d'effets indésirables était un peu plus élevé avec la colchicine qu'avec le placebo (9 contre 7 %). On rapportait le plus souvent de la diarrhée, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements; on n'a pas observé d'effets

indésirables graves. Il s'agissait toutefois de populations étudiées sélectionnées, dont étaient entre autres exclues les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale grave.

Quelques commentaires

- Il existe peu de recommandations de bonne qualité concernant la prise en charge de la péricardite; dans la récente directive de l'*European Society of Cardiology*³, la colchicine, associée à l'acide acétylsalicylique ou un AINS, est citée comme traitement de premier choix dans la prise en charge de la péricardite aiguë et récidivante. La dose recommandée est de 0,5 mg deux fois par jour (ou une fois par jour en cas de poids corporel < 70 kg) pendant 3 mois (premier épisode de péricardite) ou 6 mois (péricardite récidivante).

- Toutes les études ont été effectuées par le même groupe de recherche italien (Imazio et al.). La qualité méthodologique des études est suffisante, la taille des études est toutefois limitée.

- Toutes les personnes ayant participé aux études étaient des italiens « en bonne santé », âgé(e)s en moyenne de 50 ans; les résultats des études ne peuvent donc pas être simplement extrapolés à des enfants, des personnes âgées ou d'autres groupes ethniques. Il n'est pas possible non plus de se prononcer quant aux péricardites survenant dans le cadre d'une tuberculose, d'une néoplasie ou d'un traumatisme.

- La colchicine est un médicament avec une

1 *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 8. Art. No.: CD010652. DOI: 10.1002/14651858.CD010652.pub2

2 *Lancet* 2014;383:2232-7 (doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9) avec éditorial 2014;383:2193-4 (doi: 10.1016/S0140-6736(14)60113-6)

3 *Eur Heart J* 2004;25:587-610

marge thérapeutique-toxique étroite; en cas de surdosage ou d'interaction avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entre autres clarithromycine, érythromycine, pamplemousse) ou de la P-gp, une aplasie médullaire, une myopathie et une névrite périphérique peuvent survenir [voir Folia de novembre 2009]. La colchicine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale

grave; chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, telles les personnes âgées, la prudence est de mise. Il convient d'avertir le patient que des plaintes gastro-intestinales (diarrhée, nausées, vomissements) ou une neuropathie peuvent être les signes d'un surdosage de colchicine.

- La prévention de la péricardite ne figure pas parmi les indications mentionnées dans le RCP.

Bon à savoir

LA PRÉVALENCE ÉLEVÉE DE LA SOUCHE INFLUENZA B/VICTORIA, CONSTATÉE AU DÉBUT DE L'ÉPIDÉMIE DE GRIPPE ACTUELLE, CONSTITUE-T-ELLE UN PROBLÈME?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 17/02/16]

Récemment, les médias ont porté un vif intérêt sur le fait que les virus influenza de type B appartenant à la souche Victoria sont fortement représentés au début de l'épidémie de grippe actuelle. Cette souche est présente dans les vaccins tétravalents contre l'influenza, mais pas dans les vaccins trivalents. Selon certains communiqués dans les médias, seules les personnes ayant reçu le vaccin tétravalent seraient "vraiment protégées" contre la grippe.

Commentaire du CBIP

- L'objectif de la vaccination antigrippale vise surtout à protéger les groupes à risque des complications potentiellement graves de la grippe. Le risque de complications graves liées à la grippe est surtout important avec les virus influenza de type A.

- Au début de l'épidémie de grippe actuelle, on a constaté la circulation tant de virus influenza de type A que de type B¹. Une prévalence élevée de l'influenza de type B, plus particulièrement de la souche Victoria², la souche présente uniquement dans le vaccin antigrippal tétravalent, a surtout été constatée chez les enfants. Il n'est pas clair dans quelle mesure la souche influenza B/Victoria continuera à se propager rapidement. On ignore également si cela pourrait entraîner une morbidité importante et potentiellement grave dans les groupes à risque au cours de la saison grippale actuelle.

- Il est clair que l'efficacité de tous les vaccins antigrippaux actuels est limitée, qu'ils soient tétravalents ou trivalents. Les données concernant l'effet de la vaccination antigrippale sur la morbidité et la mortalité reposent presque exclusivement sur des

études observationnelles, avec les risques connus de biais et de facteurs de confusion. Ces données ne rapportent en tout cas qu'un effet modéré de la vaccination contre la grippe, certainement chez les personnes âgées³.

- On peut conclure que toute personne vaccinée contre la grippe, que ce soit avec le vaccin trivalent ou tétravalent, bénéficie d'un certain niveau de protection contre la morbidité/mortalité liée à la grippe. On peut toutefois s'attendre à ce que les personnes vaccinées avec un vaccin antigrippal tétravalent présentent un moindre risque d'infection par le virus influenza de type B de la souche Victoria qui est actuellement clairement en circulation; les personnes vaccinées avec le vaccin trivalent ou tétravalent bénéficient toutefois d'une protection équivalente contre la morbidité/mortalité suite à l'influenza de type A, le type le plus dangereux.

- Dans les années à venir, on ne disposera probablement plus que de vaccins antigrippaux tétravalents, mais ce dont on a surtout besoin, c'est d'un vaccin antigrippal efficace, plutôt que d'un vaccin contenant encore plus de composants.

1 <https://www.wiv-isp.be/news/Pages/Bulletingrippe10022016%E2%80%93L'épidémieofficiellementdéclaréeenBelgique.aspx>

2 https://influenza.wiv-isp.be/fr/Documents/Influenza_2016_05.pdf

3 *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36-44 doi:10.1016/S1473-3099(11)70295- X [voir aussi Folia de juillet 2013]

BISPHOSPHONATES ET RISQUE D'OSTÉONÉCROSE DU CONDUIT AUDITIF EXTERNE

L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) a récemment décidé que « l'ostéonécrose du conduit auditif externe » sera mentionnée comme effet indésirable très rare dans le RCP de tous les bisphosphonates. Le RCP et la notice recommanderont d'être attentif à cet effet indésirable en cas de douleur auriculaire, d'otorrhée ou d'infection chronique de l'oreille¹. L'ostéonécrose de la mâchoire est un effet indésirable des bisphosphonates connu depuis longtemps [voir Folia de janvier 2006, juillet 2007, juillet 2008 et juillet 2015]; l'ostéonécrose du conduit auditif externe n'a été que récemment mise en relation avec les bisphosphonates et semble beaucoup moins fréquente que l'ostéonécrose de la mâchoire. Vingt-neuf cas d'ostéonécrose du conduit auditif externe ont été rapportés (notifications spontanées et cas de la littérature).

La majorité des cas concerne l'alendronate utilisé par voie orale pour l'ostéoporose, ou le pamidronate et le zolédronate utilisés par voie intraveineuse dans le cadre du traitement de cancers, mais des cas ont aussi été rapportés avec le clodronate (par voie orale). La plupart des cas sont survenus après une utilisation prolongée et en présence de facteurs de risque tels que l'utilisation de corticostéroïdes, une chimiothérapie, une infection ou un traumatisme (p.ex. opération au niveau de l'oreille).

Note. Quelques cas d'ostéonécrose du conduit auditif externe ont aussi été rapportés avec le dénosumab (un anticorps monoclonal humain contre RANKL) qui peut également être utilisé contre l'ostéoporose; les données concernant cet effet indésirable ont été jugées insuffisantes pour justifier une mise à jour du RCP et de la notice du dénosumab.

1 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/09/WC500193943.pdf (mot-clé: bisphosphonates)

À PARTIR DE 2017: PLUS DE FOLIA SOUS FORMAT PAPIER

À partir de 2017, les Folia ne seront plus distribués que sous format électronique. Le principal défi de ce changement est de faire parvenir efficacement nos informations pharmacothérapeutiques et d'atteindre un public aussi large que possible. La rédaction du CBIP continue de réfléchir au meilleur moyen d'y parvenir. Tout conseil de votre part, en tant que lecteur, est le bienvenu à ce sujet (contacter redaction@cbip.be)!

La rédaction continuera de rédiger chaque mois un numéro des Folia, qui sera distribué par mail et non plus par la poste, à ceux et celles qui se seront inscrits. Certains articles et rubriques « En bref » seront déjà disponibles plus tôt

en ligne. Les actualités pharmacothérapeutiques importantes, dont la rédaction estime qu'elles doivent être diffusées rapidement (telles que de nouvelles études essentielles, des effets indésirables récemment détectés, des modifications importantes dans la réglementation, « Informations récentes »), seront mises en évidence sur le site sous forme de communiqués « Bon à savoir ». Le lecteur pourra s'inscrire pour recevoir une alerte e-mail dès qu'un nouveau « Bon à savoir » a été publié sur le site: une application est actuellement en cours de développement pour permettre les inscriptions en ligne. Cette application sera disponible sur notre site dans le courant du mois de mars 2016.

