

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
septembre 2016
Volume 43
Numéro 8

Les opioïdes dans le traitement
des douleurs chroniques non
cancéreuses

> **p. 64**

Prise de charge de la fibromyalgie

> **p. 67**

Informations récentes juillet - août 2016:
propranolol, défibrotide,
empagliflozine + metformine,
vaccin contre le papillomavirus
humain contenant 9 types d'HPV,
pindolol, télaprévir, gluconate de
zinc, alprostadil intra-urétral,
chloroquine

> **p. 69**

Pharmacovigilance:
corticostéroïdes inhalés et risque
de pneumonie chez les patients
atteints de BPCO

> **p. 72**

**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

Il n'existe pas de formule toute faite pour prendre en charge la douleur de manière adéquate. De nombreux facteurs doivent être pris en compte pour déterminer la meilleure stratégie à suivre dans chaque cas individuel et pour la corriger si nécessaire en cours de route. L'intensité et la perception de la douleur sont en outre difficilement quantifiables, ce qui accentue la difficulté d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la prise en charge. Depuis ces dernières décennies, on accorde une plus grande attention au contrôle de la douleur associée au cancer, afin d'améliorer ainsi la qualité de vie des patients. A cet effet, on a plus souvent recours aujourd'hui, à juste titre, aux opioïdes (analgésiques morphiniques). Cependant, ces médicaments sont également de plus en plus souvent utilisés en cas de douleurs chroniques non cancéreuses, alors qu'une telle approche n'est souvent pas suffisamment étayée. Il semble de plus en plus clair qu'une telle approche conduit souvent à un rapport bénéfice/risque défavorable et qu'il est nécessaire d'utiliser les opioïdes de manière plus restrictive en cas de douleurs non cancéreuses. Le présent numéro des Folia vous propose plus d'informations à ce sujet.

Un syndrome douloureux plus spécifique mais difficile à définir clairement est celui de la fibromyalgie. Ici aussi, le soulagement de la douleur constitue une partie de la prise en charge. Il n'existe pas de directives claires permettant de contrôler cette douleur. Dans le présent numéro, nous nous efforçons de déterminer la place des médicaments dans la fibromyalgie.

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 Paepe (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),
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.

LES OPIOÏDES DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCÉREUSES

L'échelle de la douleur établie par l'OMS il y a 30 ans est un outil remarquable qui a permis une meilleure prise en charge de la douleur cancéreuse en soins palliatifs. Elle fait intervenir notamment les opioïdes. Outre leur utilisation en soins palliatifs, les opioïdes sont aussi de plus en plus utilisés dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, suite à l'extrapolation de cette échelle de la douleur. Cependant, on manque actuellement de preuves solides sur leur efficacité à long terme dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Par contre, leurs effets indésirables et interactions médicamenteuses sont nombreux et bien documentés. La prise en charge de la douleur chronique doit être multidisciplinaire, le traitement médicamenteux ne constituant qu'un des aspects de la prise en charge. Lorsqu'on envisage d'instaurer un traitement par un opioïde, son rapport bénéfice/risque doit être rigoureusement évalué.

Les opioïdes (anciennement appelés analgésiques morphiniques) regroupent un large éventail de molécules avec différents pouvoirs antalgiques. On y retrouve des analgésiques puissants (buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, piritramide, tapentadol) et de puissance modérée (pentazocine, péthidine, tilidine), mais également des analgésiques peu puissants (codéine, dihydrocodéine, tramadol).

Introduction

Il y a 30 ans, l'OMS a établi une échelle de la douleur qui a permis un usage plus rationnel des opioïdes dans le cadre des soins palliatifs. Le principe de cette échelle est d'introduire lentement et à dose et puissance progressives un opioïde lorsque la douleur ne peut plus être contrôlée par un analgésique non opioïde. De nombreux patients atteints de cancers voient ainsi leur douleur soulagée de manière adéquate et bénéficient d'un meilleur confort de fin de vie.

Par contre, on constate actuellement une utilisation croissante des opioïdes en dehors

du contexte palliatif dans la plupart des pays développés, principalement aux Etats-Unis, mais aussi en Europe, ce qui pose sérieusement question. Aux Etats-Unis, l'augmentation alarmante de l'utilisation de ces médicaments va de pair avec une augmentation du nombre de décès et d'admissions en service d'urgence pour abus¹. Cet usage accru s'explique par le fait que l'échelle de la douleur de l'OMS a été extrapolée au traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (par exemple douleurs arthrosiques ou neuropathiques, lombalgie), et ce sans que cet usage ne soit suffisamment étayé. Si l'on décide d'instaurer un tel traitement, il convient d'en évaluer rigoureusement le rapport bénéfice/risque et d'informer clairement le patient quant à l'objectif visé; il convient également de ré-évaluer régulièrement la situation.

Efficacité

Il n'y a pas suffisamment de preuves que l'utilisation prolongée des opioïdes permette d'améliorer à long terme le contrôle de la douleur chronique non cancéreuse,

ni la fonction physique.¹⁻⁴ Ceci s'explique, d'une part, par le fait que la plupart des études évaluant l'efficacité des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse ont un suivi de moins de 6 semaines, et que la qualité méthodologique des études est souvent insuffisante.² D'autre part, les résultats décevants concernant le manque d'efficacité à long terme du traitement peuvent s'expliquer par le fait qu'on espère traiter la douleur chronique non cancéreuse de la même manière que la douleur cancéreuse ou aiguë, c'est-à-dire sur base de l'échelle de la douleur de l'OMS. Or, les mécanismes impliqués dans la douleur cancéreuse ou aiguë ne semblent pas être les mêmes que dans la douleur chronique non cancéreuse. Lorsque la douleur évolue vers la chronicité, des modifications de connexions cérébrales ont lieu notamment dans l'hippocampe, associant la douleur aux circuits cérébraux émotionnels et de récompense plutôt qu'aux circuits de la nociception.^{9,10}

Innocuité

Les opioïdes provoquent de nombreux effets indésirables, ainsi qu'une dépendance et une tolérance menant à un usage abusif. Les effets indésirables augmentent avec la dose de l'opioïde^{1-4,7}. Il s'agit de troubles cognitifs, une diminution du bien-être et de la qualité de vie, de troubles hormonaux et d'une augmentation du taux d'accidents^{1,3}. D'autres effets indésirables bien connus sont constipation, nausées et vomissements, somnolence, hypotension orthostatique et dépression respiratoire (voir Répertoire, chapitre 8.3.). Une étude de cohorte rétrospective récente⁸ montre que le risque de mortalité toutes causes confondues est 1,64 fois plus élevé avec un opioïde à longue

durée d'action (morphine ou oxycodone à libération prolongée, patches de fentanyl) qu'avec un antiépileptique ou un antidépresseur tricyclique utilisés dans les mêmes indications. Les opioïdes peuvent également être impliqués dans des interactions médicamenteuses importantes, par exemple avec l'alcool ou les benzodiazépines. Le médecin doit se montrer vigilant lorsqu'il évalue la balance bénéfice/risque du traitement dans ce genre de situation. Pour plus de détails sur les interactions médicamenteuses des opioïdes, nous référons au Répertoire (chapitre 8.3.) et aux Folia de mai 2016 concernant le syndrome sérotoninergique.

Recommandations

- Vu leur balance bénéfice/risque défavorable en dehors des soins palliatifs, du traitement des douleurs cancéreuses et des douleurs aiguës, les opioïdes ne sont pas un premier choix dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.
- Selon les recommandations publiées en mars 2016 par le *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*⁷, la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse ne se limite pas à un traitement médicamenteux mais doit s'insérer dans une approche globale et multidisciplinaire, incluant des mesures non médicamenteuses comme la kinésithérapie, des techniques de gestion du stress ou d'amélioration du sommeil, une perte de poids ou la thérapie cognitivo-comportementale.⁵⁻⁷
- Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, des analgésiques non opioïdes, souvent le paracétamol ou des AINS, sont à préférer en première intention. Cependant, l'efficacité de ces médicaments est parfois limitée et certains d'entre eux, surtout les AINS, comportent des effets

indésirables non négligeables [concernant la douleur chronique, voir aussi chapitre 8.1. du Répertoire]⁷.

- En cas d'échec des autres traitements, les opioïdes peuvent être utilisés avec grande prudence dans le cadre d'affections sévères comme l'arthrite rhumatoïde destructrice, la drépanocytose, certains types de douleurs neuropathiques sévères [voir Fiche de Transparence « Névralgies »] ou des troubles sévères du collagène, mais ils ne constituent pas le traitement de premier choix.⁴
- Lorsque l'effet analgésique n'est plus suffisant, il est important de réévaluer la situation avant de décider d'augmenter la dose, puisque celle-ci est déterminante dans l'apparition d'effets indésirables, de dépendance et d'abus.
- Contrairement à la somnolence qui ne se manifeste généralement que pendant les premiers jours, la constipation est un effet indésirable vis-à-vis duquel il n'y a pas de tolérance et qui nécessite donc l'instauration d'un traitement laxatif préventif dès le début du traitement analgésique.

Quelques informations épidémiologiques

Les Etats-Unis sont les plus gros consommateurs d'opioïdes; de 1999 à 2010, la vente de ces médicaments a quadruplé, avec une augmentation parallèle du nombre de décès et d'hospitalisations suite à un abus.¹

Une étude norvégienne² montre que la prescription d'opioïdes dans des maisons de retraite a augmenté de 10,9 % à 23,8 % de 2000 à 2011. Le résultat le plus frappant de cette étude est la prescription d'opioïdes puissants (buprénorphine, fentanyl, morphine, oxycodone), qui a augmenté de 1,9 % en 2000 à 17,9 % en 2011.

Selon les chiffres de l'INAMI, la prescription de la plupart des opioïdes a fortement augmenté ces 15 dernières années.

Ces chiffres sont interpellants, mais difficiles à interpréter vu qu'on ne sait pas s'ils correspondent à une augmentation du nombre d'utilisations inappropriées ou à une augmentation du traitement des douleurs cancéreuses.

-
- 1 Ballantyne J. et al. WHO analgesic ladder : a good concept gone astray. (Editorial) *BMJ* 2016 (doi: 10.1136/bmj.i20.)
 - 2 Reidun S. et al. Analgesic prescribing patterns in Norwegian nursing homes from 200 to 2011 : trend analyses of four data samples. *Age and Ageing* 2016; 45: 54-60 (doi: 10.1093/ageing/afv184.)
 - 3 Freynhagen R. et al. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013; 346: 1-8 (doi: 10.1136/bmj.f2937.)
 - 4 Franklin G. et al. Opioids for chronic non cancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 83: 1277-84 (doi: 10.1212/WNL.0000000000000839.)
 - 5 Minerva 2015; 14: 39 (www.minerva-ebm.be/FR/Article/1077)
 - 6 Thomas D. et al. Reflexion on the role of opioids in the treatment of chronic pain: a shared solution for prescription opioid abuse and pain (Editorial). *J Intern Med* 2015; 278: 92-4 (doi: 10.1111/joim.12345.)
 - 7 Dowell D. et al. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA* 2016; 18:1-49 (doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.)
 - 8 Ray WA. et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA* 2016; 315: 2415-23 (doi: 10.1001/jama.2016.7789.)
 - 9 Hashmi JA et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013; 136: 2751-68.
 - 10 Mutso A. et al. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain. *Journal of Neurophysiology* 2013; 111: 1065-76. (doi:10.1152/jn.00611.2013)

PRISE EN CHARGE DE LA FIBROMYALGIE

La fibromyalgie se caractérise par des douleurs chroniques diffuses situées tant au-dessus qu'en dessous de la ceinture, en association à des symptômes tels que fatigue, troubles du sommeil ou de l'humeur. Il n'y a pas d'inflammation ni d'anomalies au niveau du tissu musculaire. La reconnaissance de la fibromyalgie comme pathologie et l'utilité du diagnostic font l'objet de discussions. Des mesures non médicamenteuses (éducation, thérapie comportementale, activité physique) sont essentielles. Quelques médicaments ont été étudiés, mais pour aucun d'entre eux, la fibromyalgie ne figure comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les preuves avec n'importe quel médicament sont faibles et l'effet est en moyenne faible à modéré. Des données avec l'amitriptyline, la duloxétine et la prégabaline suggèrent un effet antalgique modéré à substantiel chez une minorité de patients traités, mais la majorité des patients n'en tirera aucun bénéfice.

La "fibromyalgie" se définit par la présence de douleurs chroniques diffuses situées tant au-dessus qu'en dessous de la ceinture, en association à un ou plusieurs des symptômes suivants: sensibilité accrue à la douleur de pression (présence de points sensibles appelés *tender points*), fatigue prononcée, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, troubles cognitifs. La cause de la fibromyalgie n'est pas connue. On ne constate pas d'anomalies structurelles ou fonctionnelles au niveau du tissu musculaire, et il n'y a pas d'inflammation. On suppose plutôt que la cause soit une perception anormale de la douleur au niveau du système nerveux central; des facteurs sociaux et psychologiques et des facteurs liés à l'environnement jouent également un rôle dans l'apparition et la persistance de la fibromyalgie.

La reconnaissance de la « fibromyalgie » comme pathologie fait encore l'objet de nombreux débats, et l'utilité du diagnostic ne fait pas non plus l'unanimité: d'après certains, le diagnostic est un exemple de surmédicalisation, selon d'autres, il permet de rassurer un peu le patient, d'éviter des

examens inutiles, et de tenter une prise en charge des symptômes. Le diagnostic repose provisoirement simplement sur des critères cliniques (les douleurs et leurs localisations, présence et sévérité de la fatigue, troubles du sommeil, problèmes de mémoire, céphalées, côlon irritable, troubles de l'humeur), après exclusion d'autres maladies (auto-immunes p. ex.); l'imagerie médicale ou l'examen sanguin ne révèlent pas d'anomalies spécifiques. Tant des traitements non médicamenteux que médicamenteux sont proposés.¹

Mesures non médicamenteuses

Les mesures non médicamenteuses consistent entre autres à expliquer la nature et l'évolution de la maladie, l'importance des adaptations du style de vie, et le bénéfice que l'on peut attendre des mesures non médicamenteuses et médicamenteuses. Les adaptations du style de vie sont entre autres la réduction du stress et l'amélioration des habitudes de sommeil, une thérapie comportementale (surtout la thérapie

1 *BMJ* 2014;348:g1224 (doi:10.1136/bmj.g1224) ; *JAMA* 2014;311:1547-55 (doi:10.1001/jama.2014.3266); *Ann Rheum Dis* 2013;72:955-62 (doi:10.1136/annrheumdis-2011-201249); *La Revue Prescrire* 2008 ;28 :763-68; *Ann Rheum Dis* 2016 publication online 04/07/16 (doi :10.1136/annrheumdis-2016-209724)

cognitivo-comportementale) et l'activité physique (surtout des exercices en aérobie). Ces mesures sont peu étayées, mais toutes les sources sont néanmoins unanimes en ce qui concerne la place importante de ces mesures dans la prise en charge des patients atteints de fibromyalgie, avec un effet surtout sur les aspects fonctionnels.

Prise en charge médicamenteuse

- La "fibromyalgie" ne figure pour aucun médicament comme indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, situation au 01/08/16). Pour la duloxétine (antidépresseur, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), la prégabaline (antiépileptique) et le milnacipran (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline qui n'est pas disponible en Belgique), les firmes responsables ont introduit il y a quelques années une demande pour l'indication « fibromyalgie », mais celle-ci a été refusée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) qui a conclu que l'efficacité n'était pas suffisamment prouvée.²

- La plupart des études traitant des médicaments utilisés dans la fibromyalgie sont de courte durée (6 mois maximum). Etant donné les nombreux critères d'exclusion dans ces études, la possibilité d'extrapolation aux patients dans la pratique quotidienne est limitée. L'effet obtenu sur les douleurs et la qualité de vie est minime à modéré, et son impact clinique est douteux chez la plupart des patients. Quelques détails sont donnés ci-dessous au sujet des médicaments proposés dans la fibromyalgie. Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats d'une *Cochrane Review* sont mentionnés.

• Analgésiques

- Le *paracétamol* n'a pas été étudié dans la fibromyalgie.
- Certains *AINS* ont été étudiés dans quelques études de petite taille mais ils ne sont pas avérés plus efficaces que le placebo.
- Les données concernant le *tramadol* (une étude à petite échelle, en combinaison avec le paracétamol) sont trop limitées pour pouvoir se prononcer à ce sujet et recommander le tramadol dans cette indication. *D'autres opioïdes* (anciennement appelés *analgésiques morphiniques*) ne sont pas non plus à conseiller. L'effet des opioïdes n'est pas suffisamment étayé et ils sont associés à des effets indésirables (entre autres de la dépendance). De plus, certaines données indiquent que les opioïdes sont susceptibles d'aggraver les douleurs liées à la fibromyalgie. [Concernant l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses, voir ailleurs dans ce numéro]

• Antidépresseurs

- Pour l'*amitriptyline* (25 à 50 mg p.j. dans des études de 6 à 24 semaines), une *Cochrane Review* révèle une diminution des douleurs d'au moins 30 % chez 36 % (entre 22 % et 60 %) des patients traités par l'amitriptyline par rapport à 12 % (entre 2 % et 19 %) des patients sous placebo. Ceci correspond à un *Number Needed to Treat* (NTT) d'environ 4 ; ce qui signifie qu'environ 4 patients devaient être traités pour obtenir un soulagement des douleurs d'au moins 30 % chez 1 patient supplémentaire, par rapport au placebo.
- Pour la *duloxétine* (60 mg p.j. dans des études de 12 semaines maximum), une *Cochrane Review* relève un NNT de 8

2 www.ema.europa.eu, cliquer sur "Search document library", termes de recherche: "EMA/590296/2008" (pour la duloxétine), "EMA/814249/2009" (pour le milnacipran), "EMA/464033/2009" (pour la prégabaline)

3 Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242 (doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub2.)

(IC à 95 % 4 à 21) pour le critère d'évaluation « soulagement des douleurs d'au moins 50% » (ceci signifie que 8 patients devaient être traités pour obtenir un soulagement des douleurs d'au moins 50 % chez 1 patient supplémentaire, par rapport au placebo), et un NNT de 6 (IC à 95 % 3 à 12) pour le critère d'évaluation « soulagement des douleurs d'au moins 30 % ». ⁴ Des ISRS ont été étudiés, mais les données ne sont pas suffisantes pour pouvoir se prononcer.

• **Antiépileptiques** ^{5,6}

- Pour la *prégabaline* (300, 450 ou 600 mg p.j., la plupart des études de 6 semaines), une *Cochrane Review* révèle les meilleurs résultats avec la dose de 450 mg p.j.: le NNT était de 9,8 (IC à 95 % 7,0 à 16) pour le critère d'évaluation « soulagement des douleurs d'au moins 50 % », et de 6,6 (IC à 95 % 5,0 à 9,8) pour le critère d'évaluation « soulagement des douleurs d'au moins 30 % ».
- Pour la *gabapentine*, les preuves disponibles (une seule étude) sont trop limitées pour pouvoir se prononcer.

Dans une méta-analyse en réseau publiée dans *Annals of the Rheumatic Diseases*, si on ne tient compte que des études incluant au moins 100 patients, un effet statistiquement significatif sur les douleurs et la qualité de vie n'a été constaté qu'avec la duloxétine et la prégabaline; celui-ci a cependant été considéré comme faible et sans impact clinique.

Conclusion

Les preuves étayant l'effet des médicaments proposés dans la fibromyalgie sont faibles. Pour l'amitriptyline, la duloxétine et la prégabaline, il existe toutefois quelques preuves d'un effet positif sur les douleurs chez un nombre limité de patients: une minorité voit les douleurs diminuer de façon modérée (de 30 % à 50 %) à substantielle (d'au moins 50 %). Lorsque les douleurs sont réduites d'au moins 30 %, on peut toutefois s'attendre à un impact positif sur la qualité de vie et sur le fonctionnement. L'effet doit être mis en balance avec les effets indésirables et les interactions possibles (voir à ce sujet le Répertoire Commenté des Médicaments). A l'heure actuelle, l'approche non médicamenteuse reste à privilégier.

4 Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD007115 (doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.)

5 Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD007938 (doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.)

6 Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567 (doi: 10.1002/14651858.CD010567.pub2.)

Informations récentes juillet-août 2016

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

- La spécialité **Hemangioli®** (chapitre 1.5.), contenant du **propranolol** sous forme de sirop, est autorisée pour le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique, comme dans le cas des hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel. Le

traitement peut être initié chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois; il doit être instauré par un médecin spécialisé dans un environnement clinique contrôlé. La durée de traitement recommandée est de 6 mois. Les hémangiomes sont des tumeurs vasculaires bénignes qui disparaissent généralement spon-

tanément au cours des premières années de vie; dans environ 90 % des cas, la tumeur a complètement disparu à l'âge de 9 ans. Certains hémangiomes peuvent toutefois, en raison de leur taille et/ou de leur localisation, entraîner des complications sévères et potentiellement fatales, telles que des troubles de la vision ou des difficultés respiratoires: chez ces enfants, un traitement systémique est indiqué. Le propranolol par voie orale s'avère plus efficace que le placebo et aussi efficace que les corticostéroïdes par voie orale, qui constituaient auparavant le traitement le plus utilisé pour la régression des hémangiomes. Le traitement par propranolol a un profil plus favorable, en termes d'effets indésirables, que les corticostéroïdes systémiques. Les principaux effets indésirables du propranolol constatés chez les bébés sont la bradycardie, le bronchospasme et l'hypoglycémie. La prudence est de mise chez les bébés allaités dont la mère prend des médicaments susceptibles d'interagir avec des β -bloquants.¹

- Le **défibraté (Defitelio®▼)**; chapitre 2.1.) est un antithrombotique indiqué dans le traitement de la maladie veino-occlusive hépatique sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Il s'agit d'un médicament orphelin.²

- **Synjardy®▼** (chapitre 5.1.10.) est une association fixe d'**empagliflozine** (une gliflozine, chapitre 5.1.9.) et de **metformine** (chapitre 5.1.2.).³ L'effet hypoglycémiant des gliflozines (syn. inhibiteurs du SGLT2) repose sur une diminution de la réabsorption rénale de glucose, provoquant une glucosurie. La posologie est de 10 à 25 mg d'empagliflozine et de 1700 à 2000 mg de metformine en deux prises. Les effets indésirables sont ceux des principes actifs, la prudence étant particulièrement de

mise chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, vu le risque de troubles rénaux et d'acidocétose lié aux gliflozines [voir aussi Pharmacovigilance dans les Folia de septembre 2015]. L'avantage d'une telle association fixe en termes d'observance thérapeutique doit être évalué en fonction des options plus limitées en termes d'adaptation posologique. Dans l'étude EMPA-REG, malgré un contrôle glycémique comparable, l'empagliflozine a entraîné une légère diminution de la mortalité cardio-vasculaire, en comparaison avec le placebo. La manière d'interpréter les résultats de cette étude n'est pas claire pour le moment [voir aussi les Folia de novembre 2015].

- **Gardasil 9®▼** (chapitre 12.1.1.11.) est le troisième vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) lancé sur le marché belge. Cervarix®, Gardasil® et Gardasil 9® contiennent les HPV de type 16 et 18, auxquels on impute environ 70 % des cas de cancer du col de l'utérus; Gardasil 9® contient en outre les types 31, 33, 45, 52 et 58, responsables de 15 % supplémentaires des cas du cancer du col de l'utérus. Gardasil® et Gardasil 9® contiennent également les types 6 et 11, responsables d'au moins 90 % des verrues génitales. L'indication figurant dans le RCP de Gardasil 9® est la suivante : « prévention des lésions précancéreuses et des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus, et prévention des verrues génitales dues aux types d'HPV présents dans ce vaccin ». Chez les femmes (16 - 26 ans) dont le test HPV était négatif au moment de la vaccination, Gardasil 9® s'est révélé aussi efficace que Gardasil® en termes de prévention de lésions cervicales, vulvaires et vaginales de haut grade dues aux types 16 et 18, et en termes d'immunogénicité. Chez ces

1 *La Revue Prescrire* 2015;35:246-50 ; www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, terme de recherche: « Hemangioli »

2 *La Revue Prescrire* 2015;35:418-9 ; www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, terme de recherche: « defibraté »

3 www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, terme de recherche: « Synjardy »

mêmes femmes, Gardasil 9®, en comparaison avec Gardasil®, a conféré une protection de plus de 95 % contre les lésions cervicales, vulvaires et vaginales de haut grade dues aux types 31, 33, 45, 52 et 58 (30 cas sur 6.017 femmes, contre 1 cas sur 6.016 femmes, après 54 mois de suivi maximum). Chez les filles et les garçons de 9 - 15 ans, et chez les hommes de 16 - 26 ans, on ne dispose d'aucune donnée sur les critères d'évaluation cliniques, mais Gardasil 9® s'est avéré au moins aussi immunogène chez ces groupes que chez les femmes de 16 - 26 ans. Les effets indésirables consistent surtout en des réactions au site d'injection (érythème, gonflement); ils sont plus fréquents qu'avec Gardasil® (érythème : 34 % contre 25 %; gonflement : 40 % contre 30 %). Dans le groupe cible principal de la vaccination (filles de 10 à 14 ans), le schéma de vaccination comprend 2 doses (voir le Répertoire pour plus de détails). Gardasil 9® n'est pas remboursé (situation au 05/07/16); pour la vaccination gratuite dans les écoles des jeunes filles, le vaccin Cervarix® est actuellement proposé dans les deux Communautés (situation au 05/07/16).⁴

- **Zinc Aguettant®**, une solution pour perfusion intraveineuse à base de **gluconate de zinc** (chapitre 14.1.6.), est indiqué en supplémentation dans le cas d'une alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée. Les effets indésirables observés lors de l'utilisation de doses élevées consistent surtout en: élévation des amylases, troubles digestifs, arythmies cardiaques, anémie et thrombopénie.

- La spécialité **Visken®** (chapitre 1.5.), contenant du **pindolol**, un β -bloquant, a été

retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité contenant du pindolol en Belgique.

- La spécialité **Vytaros®** (chapitre 7.3.1.) à base d'**alprostadil** sous forme de crème urétrale est retirée du marché. L'alprostadil est encore disponible en solution pour injection intracaverneuse (voir 7.3.1.) dans les troubles de l'érection, et en solution intraveineuse ou intra-artérielle (voir 1.14.) pour rouvrir ou maintenir l'ouverture du canal artériel chez les nouveau-nés atteints de certaines anomalies cardiaques.

- La **chloroquine (Nivaquine®)**; chapitre 11.3.2.1.) qui est encore parfois utilisée dans la prévention de la malaria est retirée du marché en Belgique. La chloroquine n'est plus que rarement utilisée dans certaines régions d'Amérique latine où il n'y a pas encore de résistance connue du *Plasmodium falciparum*. D'après les recommandations de l'OMS⁵ et de l'Institut de Médecine Tropicale⁶, la prophylaxie antimalarique en zones A et B repose essentiellement sur des mesures insectifuges. Pour les rares cas où une prophylaxie médicamenteuse est quand même indiquée en zone B, la Nivaquine® peut être importée de l'étranger ou la chloroquine peut être remplacée par le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® 2 compr. de 200 mg en une seule prise 1x/sem; indication non reprise dans le RCP) qui est aussi utilisé dans certaines affections rhumatismales (voir 9.2.1.).

- La spécialité **Incivo®** (chapitre 11.4.5.), contenant du **télaprévir**, un médicament antiviral contre l'hépatite C chronique, a été retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité contenant du télaprévir en Belgique.

4 *NEJM* 2015;372:711-23 (doi: 10.1056/NEJMoa1405044), avec éditorial 775-6 (doi: 10.1056/NEJMe1415742) et courriers (2016;372:2566-9); *MMWR* (CDC, Etats-Unis) du 27 mars 2015 (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm); www.ema.europa.eu/ema/ > Search for medicines, terme de recherche : « Gardasil 9 »

5 <http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-World.jpg>

6 <http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/fimalaria.htm>

CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS: RISQUE DE PNEUMONIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO

L'étude TORCH, une étude randomisée à grande échelle sur la fluticasone chez des patients atteints de BPCO, a révélé un risque accru de pneumonie [voir Folia d'avril 2007]. Un tel risque a par la suite également été constaté dans des méta-analyses d'études randomisées et plusieurs études observationnelles, tant avec la fluticasone qu'avec d'autres corticostéroïdes inhalés. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) a récemment évalué ce risque. La conclusion du PRAC est la suivante.

- L'analyse des données provenant d'études randomisées confirme un risque accru de pneumonie (augmentation entre 40 et 70%) chez les patients atteints de BPCO traités par un corticostéroïde inhalé. Les données provenant d'études observationnelles se conforment pleinement aux données des études randomisées.
- Il n'est pas prouvé que ce risque diffère entre les différents corticostéroïdes inhalés.
- Dans certaines études, mais pas toutes, on a constaté que le risque est dose-dépendant.
- On ne peut pas se prononcer quant à l'influence éventuelle de la prise concomitante d'autres médicaments (entre autres

β -agonistes à longue durée d'action), sur le risque de pneumonie.

- Selon le PRAC, le risque de pneumonie ne modifie pas le rapport bénéfice/risque des corticostéroïdes inhalés en cas de BPCO.

Dans les RCP et notices de tous les corticostéroïdes inhalés, un avertissement sera ajouté concernant le risque de pneumonie, en soulignant que le tableau clinique de pneumonie ressemble à celui d'une exacerbation de la BPCO.

Commentaire du CBIP

La place des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO est plus limitée que dans l'asthme. Ce n'est que chez les patients atteints de BPCO sévère (VEMS entre 30 et 50 % de la valeur prédite normale) à très sévère (VEMS < 30%) et qui présentent des exacerbations fréquentes, qu'il est démontré que les corticostéroïdes inhalés réduisent le risque d'exacerbations. Si, après un an de traitement avec le corticostéroïde inhalé, aucune diminution du nombre d'exacerbations n'est constatée, ou si après une plus longue période (p.ex. deux ans), il n'y a plus d'exacerbations, il est conseillé d'arrêter le corticostéroïde inhalé, en prévoyant une évaluation après 3 mois.

1 www.europa.eu > document library; mot de recherche « inhaled corticosteroids pneumonia » ; http://www.afmips.be/fr/news/prac_de_mars_2016_demarrage_de_nouvelles_procedures_darbitrage_referrals_et_recommandations

